

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE CLERMONT-FERRAND

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES PHYSIQUES

PAR

G. CHATELUS

Ingénieur Chimiste I. C. T. I.

Ingénieur E. N. S. P.

Ingénieur Docteur

PREMIERE THESE

LA DÉCARBOXYLATION DES ACIDES α AMINÉS

DEUXIEME THESE

Propositions données par la Faculté

Soutenues le 6 Octobre 1962, devant la Commission d'examen

Président : M. R. RAMBAUD

Membres du Jury :

M. E. DUBOIS

M. R. TRUFFAULT

M. A. KIRRMANN

M^{lle} B. TCHOUBAR

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE CLERMONT-FERRAND

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES PHYSIQUES

PAR

G. CHATELUS

Ingénieur Chimiste I. C. T. I.
Ingénieur E. N. S. P.
Ingénieur Docteur

PREMIERE THESE

LA DÉCARBOXYLATION DES ACIDES α AMINÉS

DEUXIEME THESE

Propositions données par la Faculté

Soutenues le 6 Octobre 1962, devant la Commission d'examen

Président : M. R. RAMBAUD

Membres du Jury :

M. E. DUBOIS
M. R. TRUFFAULT
M. A. KIRRMANN
M^{lle} B. TCHOUBAR

THÈSES

DE LA FACULTÉ DES SCIENCES

DE L'UNIVERSITÉ DE CLERMONT-FERRAND



FACULTE DES SCIENCES DE L'UNIVERSITE DE CLERMONT-FERRAND

DOYEN

M. REMY Paul

DOYENS HONORAIRES

M. DUBOIS Emmanuel

M. HOVASSE Raymond

M. DELANGE Hubert

ASSESSEURS

M. DUBOIS Emmanuel 1er Assesseur

M. ROQUES Maurice 2e Assesseur

PROFESSEURS

M. DUBOIS Emmanuel	T	Physique
HOVASSE Raymond	T	Zoologie Générale et appliquée
RAMBAUD René	T	Chimie
REMY Paul	T	Chimie Industrielle
BLANC Eugène	T	Mécanique Rationnelle
ROQUES Maurice	T	Géologie Minéralogie
LAPADU-HARGUES Pierre	T TP	Minéralogie
TRUFFAULT Robert	T	Chimie
LUTZ Hubert	T	Biologie animale
RAOULT Gaston	T	Physique
CHAMPAGNAT Paul	T	Physiologie végétale
DUPLESSIS-KERGOMARD Alain	T TP	Chimie P.C.B.
KRASNER Marc	T	Algèbre Supérieur
AVAN Louis	T	Physique expérimentale
PARIAUD Jean-Charles	T	Chimie-Physique
Mme HENNEQUIN Françoise	T	Calcul Différentiel et Intégral
Melle BERTHET Ginette	T TP	Physique
N...	T	Botanique pure et appliquée

MAITRES DE CONFERENCES

Mme AVAN Madeleine	Physique	Professeur sans chaire
M. de PUYTORAC Pierre	Biologie	Professeur sans chaire
COMBE René	Physique	Professeur sans chaire
LOISEAU Jean	Botanique	Professeur sans chaire
PETERLONGO Jean-Marc	Géologie	Professeur sans chaire
DELOST Paul	Physiologie animale	
Mlle DONDON Marie-Louise	Chimie-Physique	
SAUREL Jean	Physique	
VESSIERE Roger	Chimie	
BATHIER Marcel	Physique M.P.C.	
GUILLAUME Marcel	Mathématiques M.P.C.	
MAISONNEUVE Jacques	Géologie appliquée	
PHAM Tan Hoang	Mathématiques	
MARTINET Pierre	Chimie	
CAPESTAN Michel	Chimie	
HENNEQUIN Paul	Mathématique	
ROCHE Jean Etienne	Physique	

SECRETAIRE PRINCIPAL

M. BRETAGNE Gaëtan.

A Mademoiselle Bianca TCHOUBAR

Directeur de Recherches au CNRS
Institut de Chimie des Substances Naturelles

En témoignage de respect et de reconnaissance

Ce travail a été commencé à l'Institut Français du Pétrole, sous la direction de Monsieur le Professeur FROMAGEOT, de la Sorbonne, qu'intéressait tout particulièrement le problème de la valorisation des acides aminés.

Je rends hommage ici, à la mémoire de ce maître que j'ai trop peu connu mais qui m'a laissé le souvenir d'un homme accueillant, ne ménageant pas ses conseils éclairés. Sa brutale disparition, en 1958, mettait un terme à une collaboration qui commençait à porter ses fruits.

Mademoiselle TCHOUBAR voulut bien, alors, se charger de me guider. Très rapidement notre travail prit forme, grâce à ses conseils pertinents. C'est donc pour moi un agréable devoir de lui adresser l'expression de ma très vive reconnaissance pour le soutien qu'elle n'a cessé de m'apporter, avec une grande bienveillance.

Mes sentiments déférents vont également à Monsieur le Professeur BOISSELET, qui m'a donné toutes facilités pour travailler dans le département qu'il dirige à l'Institut Français du Pétrole, ainsi qu'à la Direction Générale de cet organisme qui a témoigné d'une grande compréhension pour un sujet ne rentrant qu'imparfaitement dans le cadre de ses activités de recherche.

J'assure de ma reconnaissance Monsieur le Professeur RAMBAUD, Directeur de l'Ecole Nationale Supérieure de Chimie, qui, outre les facilités matérielles qu'il m'a toujours aimablement accordées, a bien voulu présider le jury.

Je remercie Monsieur le Professeur DUBOIS, Monsieur le Directeur de l'Ecole Normale Supérieure, Professeur KIRRMANN, et Monsieur le Professeur TRUFFAULT, qui m'ont beaucoup honoré en participant à ce jury.

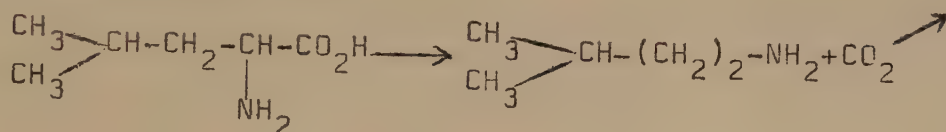
Monsieur PARELLO, de l'Institut de Chimie des Substances Naturelles, s'est aimablement chargé des déterminations des spectres de R.M.N. et de leur interprétation, je l'en remercie vivement.

INTRODUCTION

En abordant ce travail nous nous proposons, sur les conseils du professeur FROMAGEOT, de décarboxyler, par un moyen chimique simple, divers acides α aminés représentant les principaux produits d'hydrolyse des protéines courantes et d'en obtenir ainsi des amines de structures variées.

La décarboxylation des acides α aminés a été étudiée pour la première fois par SCHWANERT (1) qui, reprenant les observations de PROUST et BRACONNOT décrit la distillation sèche de la leucine. Il obtient une amine "l'amyamine", partiellement carbonatée dont il décrit les propriétés, et note en outre la formation d'ammoniac, sous forme de chlorure d'ammonium.

LIMPRICHT confirme ces mêmes observations (2) et constate la réaction suivante :



CURTIUS et LEDERER (3) trente ans plus tard, réalisent une décarboxylation en milieu liquide, dans le benzaldéhyde. Ils décarboxylent la glycine mais avec transamination, en d'autres termes, obtiennent surtout de la benzylamine, à côté de petites quantités de méthylamine, ce qui prouve que la réaction n'est pas simple.

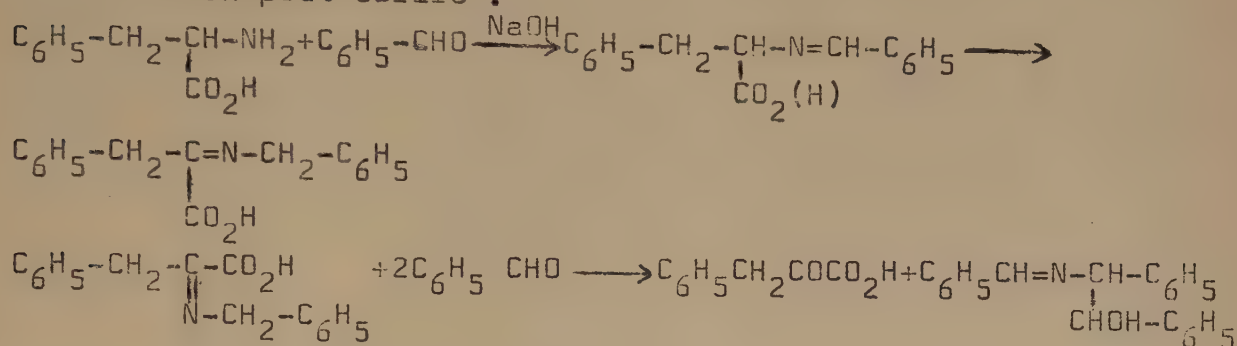


ERLENMEYER (4) reprend ce mode de réaction dans des conditions différentes. Comme CURTIUS, il observe que la décarboxylation du glyccolle en présence de benzaldéhyde mène à la formation de benzylamine et probablement aussi de formaldéhyde (après hydrolyse). Il montre également, qu'en présence d'un excès de benzaldéhyde, en milieu alcalin, la β phénylalanine, par exemple, donne naissance à deux produits :

- un acide cétonique de même structure carbonée que l'acide aminé de départ (ici, l'acide phényl pyruvique)

- un condensat, à la naissance duquel participent deux molécules de benzaldéhyde et le tronçon azoté résultant de la scission d'une base de Schiff (formée entre l'acide aminé et le benzaldéhyde), après que celle-ci ait été le siège d'une prototropie.

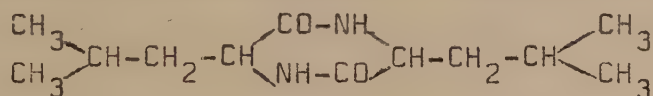
On peut écrire :



Erlenmeyer a ainsi provoqué une transamination puisque s'il n'isole pas effectivement de benzylamine, le condensat qu'il obtient n'en dérive pas moins de ce composé.

La réaction qui fournit ce condensat, connue sous le nom de réaction d'Erlenmeyer entre dans le cadre des hydroxyalcoylations.

MAILLARD (5) chauffant des acides aminés en présence de glycérine, n'arrive pas à les décarboxyler mais il obtient des produits de déshydratation ("anhydrides"), telle la leucine imide :



C'est GRAZIANI (6) qui le premier, réussit à décarboxyler des acides aminés à température élevée au sein d'hydrocarbures tels que le diphenyl méthane. L'anhydridisation de l'acide aminé ne représente alors qu'une faible partie de la réaction totale. Outre la formation de "carbonate d'amine" l'auteur note la formation d'ammoniac. La décarboxylation est pratiquement complète à 270° pour l'alanine et la leucine.

ABDERHALDEN (7) applique des méthodes analogues, puis JOHNSON et DASCHAVSKY (8) sur ces bases, améliorent les conditions opératoires. Ils utilisent un mélange de diphénylméthane et de diphénylamine comme "thermophore", et déconseillent pour cet usage l'emploi des hydrocarbures paraffiniques qui ne permettent pas une bonne séparation des amines, ainsi que celui de la quinoléine et des dérivés de l'aniline. WASER (9) de son côté, recommande d'utiliser un milieu indifférent constitué généralement par un hydrocarbure aromatique, à point d'ébullition élevé. Il décarboxyle ainsi la tyrosine dans de bonnes conditions : en présence de fluorène, à 280°, elle donne la tyramine, isolée sous forme de chlorhydrate.

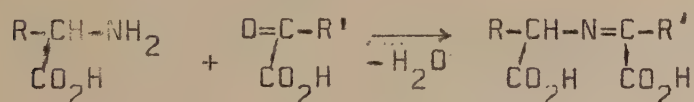
Dans ce même milieu, la décarboxylation de la leucine se manifeste dès 180° avec formation presque exclusive d'isoamylamine, alors que si l'on opère à sec, la production d'isoamylamine s'accompagne de réactions secondaires (formation de leucine - imide, valérpnitrile et autres produits non azotés)

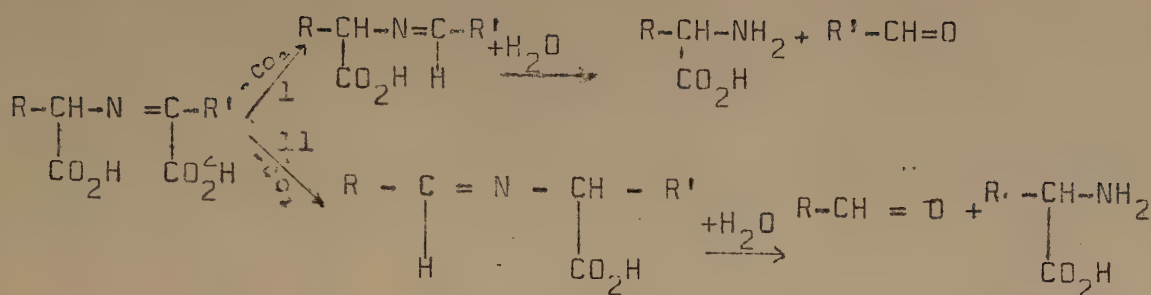
A la suite de ces premiers travaux, purement empiriques, d'autres auteurs étudient la décarboxylation des acides aminés avec le souci d'en élucider la cinétique et de donner une explication de son mécanisme.

HERBST (10) montre que les acides aminés, mis en présence d'acides cétoniques, donnent naissance :

- soit au seul aldéhyde né de la décarboxylation de l'acide cétonique, l'acide aminé restant intact,

- soit à un mélange de l'acide aminé de même structure que l'acide cétonique et à l'aldéhyde issu d'une désamination et d'une décarboxylation simultanées de l'acide aminé.





Ainsi l'acide α aminophénylacétique et l'acide pyruvique donnent, par perte de CO_2 , du benzaldéhyde et de l'alanine, alors que l'acide α aminoisobutyrique dans les mêmes conditions, donne l'acétaldéhyde et du CO_2 .

L'étude de l'influence de la structure de l'acide aminé sur le développement de la réaction permet de conclure que la présence dans la formule de cet acide :

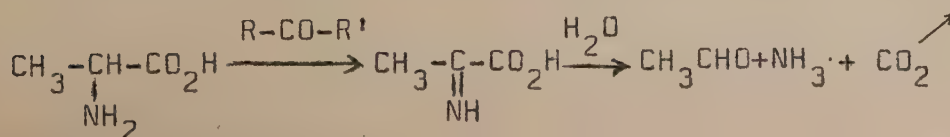
a) d'un noyau phényle, en α , favorise la transamination (réaction II) sauf si ce noyau porte en para, un substituant tel $\text{O}-\text{CH}_3$; il oriente alors la réaction vers la formation de l'aldéhyde issu de la décarboxylation de l'acide cétonique (réaction I).

b) de deux groupes alcoyles en α , favorise la réaction qui permet de conserver la structure carbonée de l'acide aminé (réaction I).

LANGENBECK (11) a montré que de nombreuses décarboxylations enzymatiques d'acides α cétoniques peuvent être réalisées "in vitro" par catalyse au moyen d'amines primaires, ou d'acides aminés. Les acides cétoniques se transforment ainsi en l'aldéhyde correspondant (l'acétaldéhyde dans le cas de l'acide pyruvique) par l'intermédiaire de l'aldéhyde-imine.

L'activité catalytique des amines et aminoacides est liée à leur structure carbonée.

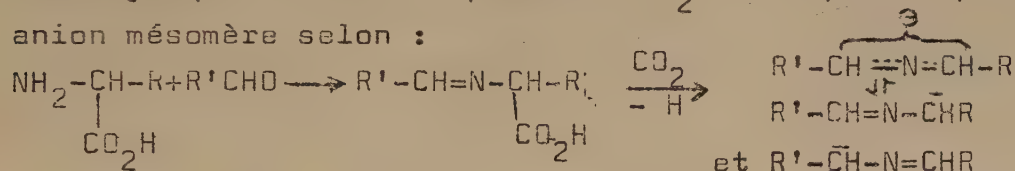
SCHONBERG (12) entreprend l'étude théorique de la réaction de STRECKER (13) selon laquelle un acide aminé, en présence d'un dérivé cétonique, est dégradé par oxydation puis décarboxylation en l'aldéhyde ayant un carbone en moins et en NH_3 .



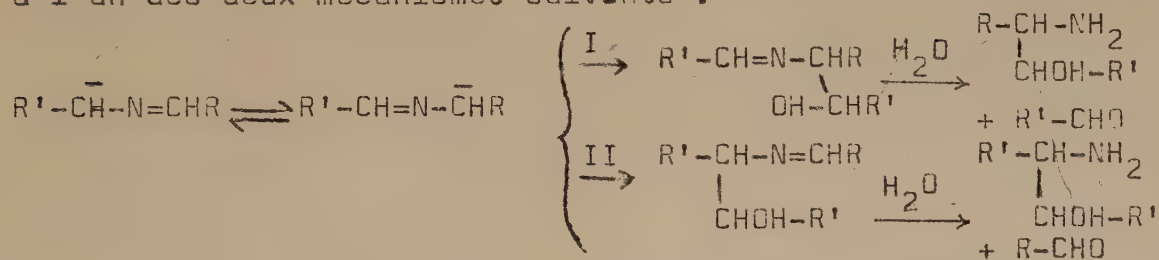
SCHONBERG montre qu'il y a d'abord formation d'une base de Schiff entre l'acide et le dérivé cétonique. Ce dernier doit posséder au moins un groupe CO< (aldéhydique ou cétonique). Quant à l'acide α aminé, son groupe NH_2 doit être libre, pour permettre à la base de Schiff de se former.

Ces observations présentent des points communs avec la transamination selon HERBST, examinée plus haut.

HAMMICK et Col. (14) dans une série de travaux sur la dégradation des acides organiques, étudient la décarboxylation des acides α aminés en présence de benzaldéhyde. Ils soulignent également la formation intermédiaire d'un acide azométhine-carboxylique. Celui-ci perdrait CO_2 et un proton pour donner un anion mésomère selon :



Selon que l'un ou l'autre des carbones voisins de N, dans l'anion mésomère; attaque le carbone du groupe carbonyle, on a l'un des deux mécanismes suivants :



I donne naissance au même aldéhyde que celui dont on est parti, II à l'aldéhyde de même structure carbonée que l'acide aminé, mais avec un carbone en moins.

Il se forme en outre une amine β hydroxylée, réaction comparable dans une certaine mesure à celle d'ERLENMEYER, vue plus haut. Cette amine produite par hydroxyalcoylation peut donc avoir la même structure que celle de l'acide aminé de départ ou que celle de l'aldéhyde, en cas de transamination II : Ce dernier cas est de beaucoup le plus fréquent.

A la suite des études d'INGOLD (15) qui propose un mécanisme de prototropie et évalue la mobilité des systèmes tels le méthylène azométhine $\text{>CH} - \text{N} = \text{C} < \rightleftharpoons \text{>C} = \text{N} - \text{CH} <$ les importants travaux de BADDAR (16) confirment la formation intermédiaire d'acides azométhine carboxyliques au cours de la décarboxylation des acides α aminés en présence de composés carbonylés.

L'auteur étend les possibilités de la réaction de Strecker aux dérivés dans lesquels un seul groupe CO est conjugué avec un groupe attracteur d'électrons (cas des aldéhydes aromatiques nitrés en o ou p).

L'influence d'un milieu nucléophile est montrée par la facilité avec laquelle s'y produit la dégradation des acides α aminés. On savait à cet égard que la présence d'éthylate de sodium peut beaucoup faciliter la dégradation des acides aminés. Les auteurs ont utilisé à cet effet la pyridine qui, à un moindre degré cependant, jouit d'un caractère nucléophile.

Certains composés méthylène-azométhine, sous forme d'anion, sont "mobiles" et peuvent se tautomériser rapidement au cours de la décarboxylation (dérivés d'amines à groupe $-\text{C}_6\text{H}_4 - \text{NH}_2$) en donnant lieu à transamination, d'autres sont "immobiles" et redonnent par hydrolyse les composés carbonylés et aminés de départ.

La décarboxylation est une phase nécessaire à l'apparition de la mobilité de l'azométhine, même en présence d'un réactif fortement nucléophile.

La transamination s'observe donc lorsque l'acide azométhine carboxylique s'est formé intermédiairement alors qu'on ne l'observe pas au départ de la base de Schiff de même structure.

La décarboxylation dans ces conditions est, comme la prototropie, de nature ionique.

BADDAR et Col. précisent les conditions de la réaction (structure de l'acide aminé, proportion moléculaire, influence du milieu).

D'après ces auteurs, la dégradation est liée à la présence de groupes électrophiles dans la cétone et l'acide α aminé. Les aldéhydes sont plus actifs que les cétones. Les acides aminés de caractère aromatique le sont plus que les acides aliphatiques. Dans quelques cas les facteurs stériques peuvent intervenir pour gêner la dégradation, de même que la stabilité relative des bases de Schiff intermédiaires.

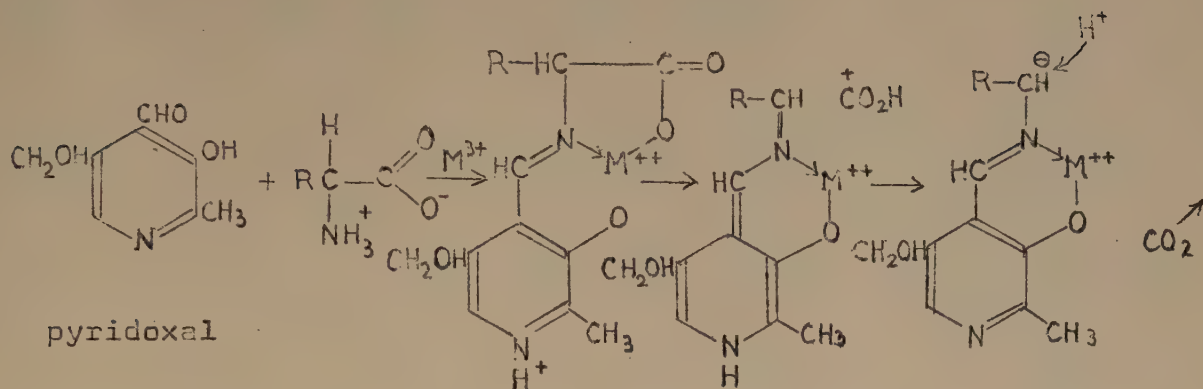
Les auteurs précités ont décarboxylé à température inférieure à 120° divers acides aminés dans les cétones et aldéhydes déjà étudiés et constaté une réaction se produisant à un taux élevé, en présence d'isatine ou de benzaldéhydes substitués, mais très variable selon les acides considérés.

Exposant les procédés de décarboxylation des acides organiques en général, SCHENKEL (17) précise l'aspect cinétique des réactions et démontre que la décarboxylation s'explique par un mécanisme réactionnel du type scission hétérolytique se ramenant à une substitution électrophile. L'influence de la catalyse est examinée en détail et le cas des acides aminés est rattaché aux décarboxylations d'acides à C en α très positifs, donc du type "substitution électrophile".

En dehors de ces travaux, la décarboxylation des amino-acides a été beaucoup étudiée par les biochimistes car une telle réaction joue un très grand rôle dans le métabolisme de ces composés ; de nombreux travaux ont été consacrés au rôle catalytique joué par la vitamine B_6 lors de la décarboxylation biologique. Il a été montré notamment que le pyridoxal, élément constituant de cette vitamine joue un rôle essentiel dans ces réactions.

SNELL (18), WERLE (19), OLIVARD (20) et notamment METZLER (21) ont réalisé "in vitro", en présence de pyridoxal et de sels minéraux lourds des modèles de réactions enzymatiques. On a reproduit ainsi des réactions biochimiques du type : racémisations, décarboxylations, et transaminations. L'effet catalytique du pyridoxal se produit par l'intermédiaire des bases

de Schiff formées avec les acides aminés.



Etant donné que la catalyse de la décarboxylation par les aldéhydes se traduit souvent par une transamination, certains auteurs se sont efforcés d'éviter ce phénomène. Ainsi DOSE (22) voulant éviter les réactions de transamination a déterminé les conditions de décarboxylation des aminoacides en présence d'aldéhydes aromatiques (benzaldéhyde), anisaldéhyde, diméthylaminobenzaldéhyde, au sein du nitrobenzène à température inférieure à 210°. L'auteur a observé que la transamination se produisait avec une importance décroissante en utilisant les aldéhydes dans l'ordre indiqué ci-dessus, le rapport amine de transamination passant de 2 à 1 à près de 0 dans le ^{cas de l'amine normale} diméthylaminobenzaldehyde, où la transamination représente une fraction minime de la réaction normale. L'ensemble des décarboxylations montre que ces réactions portent sur 20 à 70% de l'acide mis en oeuvre pour une durée de 20 min. au maximum.

La décarboxylation thermique des acides aminés fait l'objet de publications japonaises : KANAOKA et col. (23) ont procédé à des décarboxylations de divers acides aminés (leucine, tyrosine, phényl alanine) au sein de la tétraline peroxydée ; le peroxyde joue un rôle catalytique important par les radicaux libres auxquels il donne naissance.

D'autres milieux ont été essayés : alcools, éthers, oxydes à des températures de 200°, en ajoutant un peroxyde à dose catalytique. Les amines sont obtenues après extraction

du produit de réaction, sous forme de chlorhydrates, avec de bons rendements.

Notre but, était d'obtenir des amines correspondant aux amino acides mis en oeuvre, nous avons commencé par faire appel à des procédés ne comportant pas de risques de transamination, nous inspirant particulièrement des travaux de KANAO.

Compte tenu de nos premiers résultats, nous avons étudié ensuite la décarboxylation d'acides aminés variés dans certaines cétones dont nous avons constaté les effets catalytiques favorables. Nous avons approfondi les modalités de la réaction selon la nature des acides aminés et des cétones mises en jeu.

Nous avons ainsi déterminé quels acides aminés se décarboxyleront normalement et anormalement en précisant l'influence du milieu sur l'allure de leur décarboxylation.

Pour ces raisons nous adoptons le plan suivant :

- I - Décarboxylation des acides aminés par effet thermique.
- II - Décarboxylation des acides aminés catalysés par les cétones :
 - décarboxylation d'un acide donné dans différentes cétones
 - décarboxylation de différents acides dans l'acétophénone.
- III - Etude théorique de la décarboxylation des acides aminés.
- IV - Partie expérimentale.

Dans les données expérimentales qui terminent l'exposé de ce travail nous décrivons plusieurs méthodes offrant un intérêt pratique, permettant en particulier, par un procédé simple, d'obtenir avec des rendements intéressants :

- soit une amine aliphatique à partir d'un acide aminé commun tel la leucine.
- soit une amine à fonction annexe, fonction thiol par exemple, à partir d'un acide commun tel la méthionine.
- soit une amine arylaliphatique de même structure carbonée que la cétone dans laquelle on opère, ceci lorsque l'on part d'un acide à C quaternaire en α à caractère aliphatique.

RESULTATS

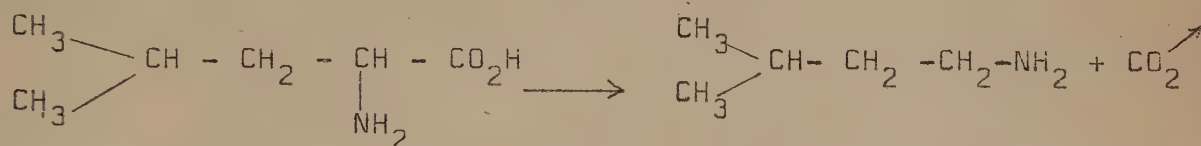
=====

A - ETUDES PRELIMINAIRES : LA DECARBOXYLATION DES ACIDES AMINES PAR EFFET THERMIQUE ET CATALYTIQUE

I - Décarboxylation de la leucine en présence d'un hydrocarbure. -

Nous référant à des travaux antérieurs, (Graziani, Zemplen, Kanao), nous avons procédé à toute une série de tentatives de décarboxylation sur un seul acide aminé : la LEUCINE, en présence d'hydrocarbures divers et d'un catalyseur organique.

Toutes ces décarboxylations ont produit l'isoamylamine attendue, avec des vitesses très variables, selon :



Les taux de décarboxylation représentés par le rapport $\frac{\text{CO}_2 \text{ recueilli}}{\text{CO}_2 \text{ théorique}}$ pour une durée déterminée, varient beaucoup selon les modes opératoires.

Les différents milieux utilisés ont été :

- deux hydrocarbures saturés acycliques à haut point d'ébullition, le premier étant une fraction de pétrole (C 13 à C 18), le second étant le squalane.
- un hydrocarbure saturé cyclique, la décaline.
- le squalène et le tétrahydrosqualène, hydrocarbures non saturés acycliques ramifiés.
- un hydrocarbure linéaire non saturé : le dodécène.
- un alcoyl-benzène à haut point d'ébullition : le dodécyl-benzène.
- un hydroaromatique : la tétraline.

Pour chacun d'eux nous avons procédé à des essais avec ou sans addition de peroxyde, l'action catalytique des peroxydes ayant été signalée par KANAO (23).

La tétraline purifiée au maximum, en vue d'en éliminer tous les peroxydes, contient cependant encore 0,2 à 0,3% de peroxyde de tétraline. Elle permet de décarboxyler à 160° la leucine à un taux inférieur à 10 % en 5 heures.

On obtient des décarboxylations se faisant à une vitesse bien supérieure à celle ci-dessus, dans de la tétraline redistillée sous azote, à laquelle on ajoute 2 à 3 % de son peroxyde.

Une addition supplémentaire de peroxyde concentré ou pur, à une teneur totale de 5 à 6 % (en poids/vol.) ne provoque pratiquement plus de décarboxylation.

Par contre, si l'on traite la leucine par de la tétraline en présence de sels ferreux, on observe un net ralentissement de sa décarboxylation, celle-ci passant par exemple de 80% à 28% du poids de la leucine en 7 h.

Un mélange d'hydrocarbures saturés (Eb₇₅₀: 240 - 310°) employé seul, à 210°, permet de décarboxyler la leucine à un taux de 40 % (en 7 h.). Avec 1% de peroxyde de tétraline, à 185°, ce taux dans le même temps, passe à 50 %.

Les hydrocarbures non saturés constituent des milieux défavorables aux décarboxylations : ainsi, dans le dodécène seul, la leucine ne se décarboxyle qu'à un taux de 20% en 5 h. En présence de peroxyde de tétraline, on ne dépasse pas 40% dans le même temps.

On a un résultat analogue avec le tétrahydrosqualène qui ne permet de décarboxyler la leucine qu'au taux de 25%, à 165°, en 7 h. et de 55% dans les mêmes conditions, en présence de 1% de peroxyde. Il en est de même, à peu de choses près, avec le squalène.

Si l'on opère en présence d'un inhibiteur de formation des radicaux libres, on peut réaliser une contre épreuve des effets catalytiques des peroxydes. En effet, au sein d'un hydrocarbure, le bisazo isobutyronitrile abaissé, à la dose de 2% du mélange acide aminé et hydrocarbure, le taux de décarboxylation de 50% à 10% pour la même durée d'expérience.

Les alcoylbenzènes constituent seuls, un milieu peu favorable (taux de décarboxylation inférieur à 35% en 4 h.) En présence de peroxyde de tétraline, ce taux s'élève à 85%.

La décaline, non peroxydée, ne provoque pas de décarboxylations avec une vitesse appréciable. Mais, en présence de peroxydes, on obtient des résultats nettement améliorés ; ainsi les taux passent de 3 à 40% en moyenne à 180° en 5 h.

Un hydrocarbure ne constitue pas en soi un milieu très favorable à la décarboxylation des acides α aminés aliphatiques. Cependant autant qu'on puisse juger, les hydrocarbures aromatiques sont préférables aux alcanes et aux alcènes (voir tableau A₁).

Il est, de toute manière nécessaire pour obtenir des résultats intéressants d'ajouter au milieu comme catalyseur un peroxyde à la dose de 1% environ. Celui de tétraline, thermiquement stable est commode à manipuler. En prenant de la tétraline commerciale, on a d'emblée un milieu favorable.

Ces résultats montrent que la décarboxylation dans un milieu inerte s'effectue par un mécanisme radicalaire.

Le facteur thermique joue nécessairement, aucune décarboxylation de ce type n'étant réalisable à température inférieure à 150 °. L'amine attendue se forme aisément mais il importe de prendre des précautions, eu égard à sa volatilité et au fait qu'on l'obtient à l'état libre.

Il résulte de ces essais que les hydrocarbures, contenant un peroxyde peuvent constituer des milieux favorables aux

décarboxylations et que l'on peut produire un effet contraire à celui des peroxydes, c'est-à-dire inhiber la décarboxylation, au moyen d'un agent chimique qui contrarie la formation des radicaux libres.

II - Autres milieux réactionnels. -

De nombreux milieux, autres que les hydrocarbures ont été utilisés pour décarboxyler la leucine. Il n'est pas possible de tirer une règle générale des essais suivants.

On peut distinguer les milieux (thermophores) utilisables sans addition de peroxydes, de ceux nécessitant l'addition d'un catalyseur (un peroxyde, par exemple).

Parmi les premiers, mentionnons les polyéthylèneglycols (P.M. 300, par ex.) qui provoquent les décarboxylations au taux minimum de 80% à des températures de l'ordre de 180°, en 8 h. La vitesse de décarboxylation est moins élevée que dans la tétraline mais l'isolement ultérieur de l'amine est facilité.

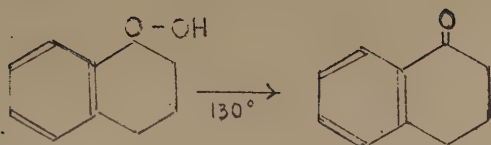
Les dodécylpolyéthylèneglycols, sont également très favorables. Tout comme les polyéthylèneglycols, ils permettent une séparation aisée de l'amine, par distillation directe. (Voir tabl. A₂).

Au nombre des seconds, signalons le méthylformanilide qui permet de décarboxyler, à 170°, la leucine en présence de peroxyde de tétraline, à des taux de l'ordre de 90% en 6 h.

Le vératrole (diméthylpyrocatechol), inefficace s'il est seul, (taux 4%) produit en 3 h. avec 1% de peroxyde de tétraline une transformation à 90% de la leucine en isoamylamine.

III - Décarboxylation de la Leucine en milieu inerte et en présence de cétones.

Tenant compte du fait que le peroxyde de tétraline peut à 130°, donner naissance à la tétralone, selon HARTMANN (24) :



nous avons tenté de décarboxyler la leucine en milieu inerte en présence de cette cétone.

Dans le squalane, avec 0,6 mol. de tétralone pour 1 mol. d'acide aminé, nous avons obtenu à 180°, en 10 h. un taux de décarboxylation supérieur à 90%, alors qu'en présence de squalane seul ce taux n'est que de 16% dans le même temps. Avec une quantité stoechiométrique d'une autre cétone, l'acétophénone par exemple, on accélère encore la réaction. A 175°, le taux de décarboxylation atteint 84% en 5 h.

Dans le polyéthylèneglycol, à 165° et avec 0,5 mol. de tétralone pour 1 mol. de leucine, nous avons eu décarboxylation à 80% en 6 h.

Nous avons aussi noté une grande vitesse de décarboxylation de la leucine (94% en 6 h.) au sein de la tétraline pure en présence de cyclohexanone (0,7 mol. pour 1 mol. de leucine). Notons que le même échantillon se décarboxyle dans le même temps dans la tétraline seule, au taux de 4% (Tabl. A₃).

Les résultats obtenus nous ont incité à étudier l'influence des cétones sur la décarboxylation des acides aminés. Ils montrent clairement qu'une telle dégradation est favorisée par de petites quantités de cétones.

En raison des variations observées lors des opérations dans les hydrocarbures, nous avons jugé utile d'examiner avec précision le comportement des acides aminés en présence de diverses cétones, en vue de mettre au point une méthode pratique et sûre d'obtention des amines.

B - DÉCARBOXYLATION DES AMINO ACIDES EN PRESENCE DE CETONES

1. ETUDE DU COMPORTEMENT D'UN AMINO ACIDE EN PRESENCE DE DIFFERENTES CETONES.

1.1 Etude de la leucine. -

La d.l. leucine (acide amino-1 méthyl - 4 pentanoïque) a été décarboxylée en suspension dans différentes cétones. C'est cet acide qui nous a permis de préciser au mieux les conditions de décarboxylation les plus avantageuses.

Nous avons utilisé les cétones suivantes :

des cétones aliphatiques : diméthyl 2-6 heptanone 4 (diisobutylcétone), diamylcétone.

des cétones cycliques : cyclopentanone, cyclohexanone, cycloheptanone, méthylcyclohexanone (s), camphre.

des cétones arylaliphatiques : acétophénone, benzylméthylcétone, p.méthylacétophénone.

des cétones aromatiques : benzophénone.

Selon la cétone choisie comme milieu réactionnel, la leucine se décarboxyle dans des proportions variables.

En présence de cétones aliphatiques, le taux de décarboxylation $\left(\frac{\text{CO}_2 \text{ recueilli}}{\text{CO}_2 \text{ théorique}} \right)$ de la leucine varie de 40 à 70%,

dans le même temps (Tabl. B1)

En présence de cétones cycliques, il varie de 30 à 98% ; avec les cétones aromatiques, c'est en moyenne 85% de l'acide mis en oeuvre qui se décarboxyle, et, avec les cétones mixtes, les taux varient de 85 à 100 % de l'acide. Ces décarboxylations sont volontairement limitées à une durée de 4 à 6 h., au bout de laquelle le dégagement de CO_2 se ralentit au point qu'il n'est pratiquement plus utile de poursuivre l'essai. Les taux sont établis en tenant compte d'une part du

CO₂ dégagé, d'autre part de l'acide non transformé, récupéré en fin de réaction. Cet acide retraité dans les mêmes conditions, avec une nouvelle quantité de cétone, se décarboxylerait totalement. Ainsi les rendements sont pratiquement quantitatifs compte tenu de l'acide transformé.

La réaction se produit généralement entre 130 et 150°, sauf pour certaines cétones dont le point d'ébullition est inférieur à 130° (cyclopentanone) et pour lesquelles la vitesse de décarboxylation est faible (elle correspond, par exemple, à moins de 30% de l'acide transformé en 5 h.)

Toutes ces décarboxylations sont normales, c'est à dire conduisent à l'isoamylamine :



La leucine non transformée est isolée dans difficulté par simple filtration après refroidissement du produit de réaction. La plus grande partie de la cétone se retrouve inchangée. Le reste est combiné avec l'amine sous forme d'une base de Schiff isolable.

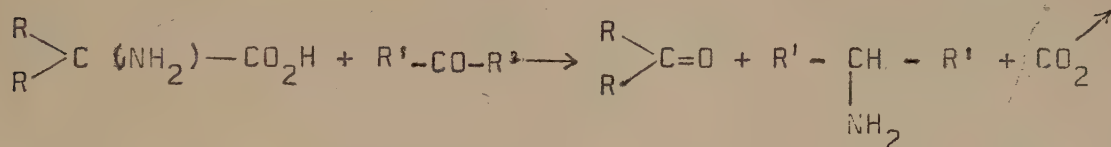
Cette solution dans la cétone de la base de Schiff et d'une petite quantité d'amine libre, est hydrolysée par HCl 3N ; on en retire le chlorhydrate d'isoamylamine qui se sépare aisément de la cétone régénérée. Les amines étant souvent difficiles à conserver sans altération sont généralement laissées sous forme de chlorhydrate.

Ainsi la décarboxylation de la leucine conduit à l'amine correspondante quand on opère dans une cétone en proportions convenables ; ces décarboxylations sont surtout avantageuses dans les cétones arylaliphatiques ou cyclaniques à point d'ébullition suffisamment élevé (Tabl.81)

Nous avons pu constater que cette observation s'étend à la plupart des acides α aminés. Ceux-ci se décarboxylent généralement en donnant l'amine normalement attendue quelle que soit la cétone au sein de laquelle s'effectue la réaction :



Cependant un petit nombre d'entre eux se décarboxylent en donnant lieu à une transamination, comme nous le verrons plus loin. L'amine formée présente dans ce cas, le squelette carboné de la cétone dans laquelle on opère :



1.2. Relations stoechiométriques entre acide aminé et cétone.

La proportion généralement utilisée est: 1 mol. d'acide pour 5 mol. de cétone. L'étude des variations du taux de décarboxylation en fonction de ce rapport permet de conclure qu'il existe une limite inférieure de concentration au dessous de laquelle la décarboxylation devient lente. Une proportion de 0,6 paraît être un minimum. Le taux de décarboxylation s'abaisse déjà sensiblement pour $\frac{\text{M. acide}}{\text{M. cétone}} = 1$

Il est intéressant de comparer ces résultats avec ceux exposés plus haut lors de la décarboxylation en milieu d'hydrocarbure ou de polyéthylèneglycol, en présence de cétones.

Celles-ci ont été utilisées dans des proportions au plus égales à 0,8. On a observé dans ces conditions des taux de décarboxylation au moins égaux à 75%. Il faut tenir compte dans certains cas, de la présence de traces de peroxydes,

en particulier si l'on opère en présence de tétraline. Leur effet catalytique se superpose à celui des cétones et peut fausser l'estimation du taux de décarboxylation réellement dû à la cétone.

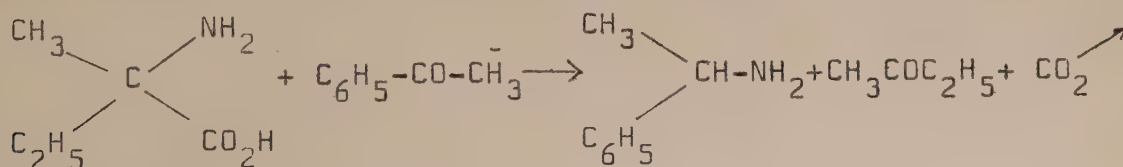
Cependant dans les milieux exempts de peroxydes (polyéthylèneglycols et squalane) on a des taux au moins égaux à 75%, donc pratiquement intéressants. Ces taux sont obtenus avec une proportion : $\frac{M. \text{ ac. aminé}}{M. \text{ cétone}} > 0,6$.

Cette proportion est du même ordre que celle observée en présence d'une cétone seule : dans ce cas, quoique le taux de décarboxylation pour une telle proportion soit encore suffisamment élevé dans un temps qui n'excède pas 4 heures, la réalisation d'une telle opération se heurte à une impossibilité pratique ; l'excès d'acide aminé est tel que le mélange pâteux obtenu ne peut être soumis à la température choisie : l'homogénéité du milieu, indice favorable de décarboxylation ne se réalise pas.

Ainsi les décarboxylations dans de telles conditions exigent-elles l'emploi d'un thermophore inerte qui permet de répartir uniformément dans le mélange la chaleur nécessaire. Par ces différents essais, outre l'allure des réactions, nous avons précisé (tabl. 81) dans quelles conditions il fallait se trouver du point de vue température et stoechiométrie des réactifs pour obtenir les meilleurs rendements possibles.

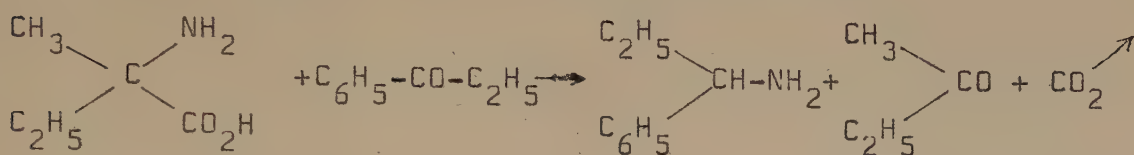
1.3 Etude de l'isovaline. -

La d.l. isovaline se décarboxyle en présence d'acétophénone mais avec transamination ; on obtient l' α phényléthylamine, accompagnée de méthyléthylcétone :



La réaction se produit à 150-160° ; elle n'est que partielle, même au bout de 4 h. L'acide aminé non transformé se retrouve intact en fin d'opération.

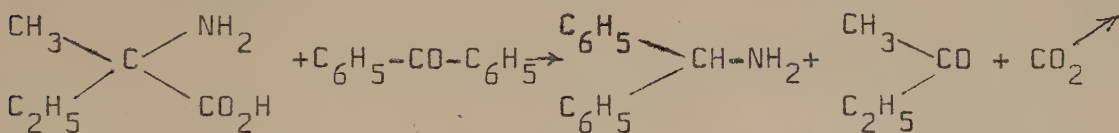
En présence de propiophénone, la d.l. isovaline donne à vitesse modérée, des résultats analogues ; on obtient l' α phénylpropylamine et la méthyléthylcétone :



Il en est de même en présence de p.méthylacétophénone :



Une transamination identique s'observe dans les cétones aromatiques, la benzophénone par exemple. Il se forme alors la diphenyl 1.1. méthylamine, au taux de 25% en 6h.

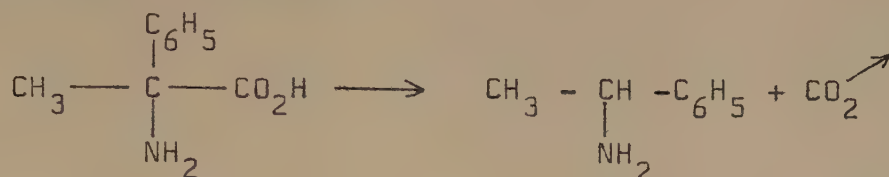


Traitée dans les mêmes conditions par la nonanone, cétone aliphatique, et par la cyclohexanone, l'isovaline ne se décarboxyle pratiquement pas, ce qui peut être dû à la difficulté de formation de la base de Schiff intermédiaire, mais aussi au point d'ébullition des cétones, relativement peu élevé (167°).

Ainsi la décarboxylation de l'isovaline au sein d'une cétone qu'elle qu'elle soit, se fait invariablement avec transamination. Seules les vitesses de cette réaction peuvent varier, elles sont bien moins élevées que les vitesses de décarboxylation de la leucine dans les mêmes cétones et diminuent quand on passe des cétones mixtes aux cétones aromatiques et aux cétones cycliques ou aliphatiques, (Tabl. B1)

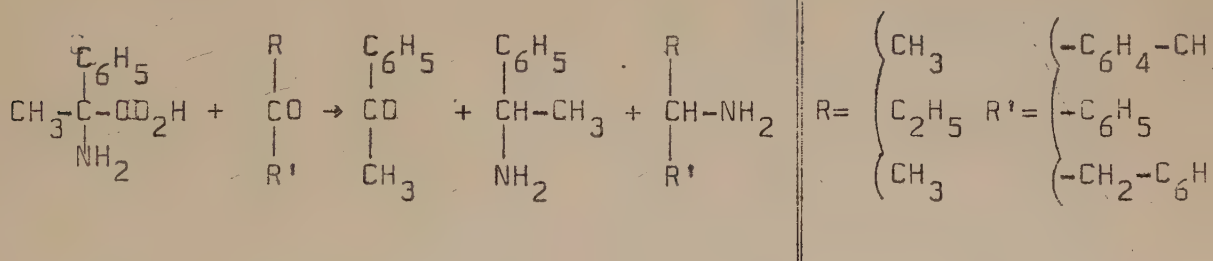
1.4 Etude de l' α phénylalanine.

L' α phénylalanine donne naissance, en présence d'acétophénone, à l' α phényléthylamine, avec un taux de décarboxylation de 80% en 4 h.



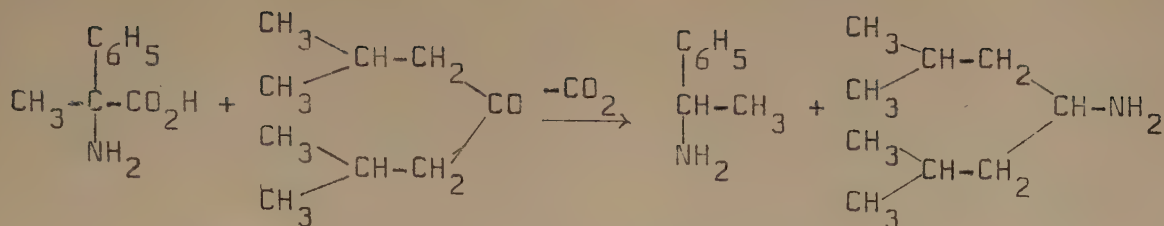
Il conviendrait cependant de s'assurer que dans le cas présent l'amine formée n'est pas l'amine de transamination, de constitution identique. A moins d'utiliser un acide aminé à C marqué il est impossible de préciser ce point.

La décarboxylation de l' α phénylalanine au sein de la propiophénone, de la p. méthylacétophénone et de la benzylméthylcétone permet de conclure qu'il se produit simultanément une décarboxylation normale et une décarboxylation avec transamination. On isole dans les trois cas, outre de l'acétophénone née de la transamination, un mélange d' α phényléthylamine et de l'amine de même structure que la cétone mise en oeuvre :



L'étude de ces mélanges par spectrographie de résonance magnétique montre qu'il se forme 60% d'amine normale et 40% d'amine de transamination (voir graphiques 3, 4 et 5, p. 82) dans le cas de la propiophénone.

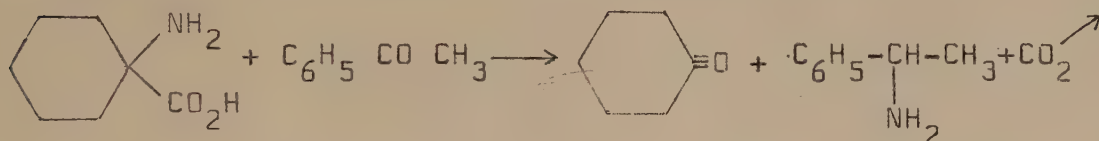
L' α phénylalanine en présence de nonanone (diméthyl 2-6 heptanone 4) se décarboxyle au taux de 72% en 14 h. à 160°, en donnant l' α phényléthylamine et la diméthyl 2-6 heptylamine -4:



De même, en présence de cyclohexanone, elle se transforme totalement à 120°, en α phényléthylamine et cyclohexylamine, montrant ainsi que les décarboxylations d'acides à C quaternaire portant un groupe phényle, se produisent selon les deux voies possibles : décarboxylation normale et avec transamination, quelles que soient les cétones utilisées. Elles s'effectuent à des vitesses élevées sauf dans le cas des cétones aliphatiques. (Tabl. B1)

1.5 Etude de l'acide amino I cyclohexane carboxylique.

Au sein de l'acétophénone, cet acide donne naissance à l'amine de transamination, l'α phényléthylamine :



et à la cyclohexanone isolable et identifiable par sa dinitrophénylhydrazone. La décarboxylation est très incomplète, en 5 h. par suite d'une vitesse de réaction très modérée. L'acide non transformé est récupéré en fin d'opération. Il se forme en outre, comme dans le cas de l'acide α amino isobutyrique, une certaine quantité d'ammoniac, sous forme d'un sel solide, mélange probable de carbonate et carbamate d'ammonium.

En présence de nonanone ou de cyclohexanone, l'acide aminod cyclohexane carboxylique, à 160°, ne subit pratiquement pas de décarboxylation, fait à rapprocher de ce qui a été observé dans le cas de l'isovaline, pour laquelle des raisons identiques peuvent être invoquées (p. 20, tabl. B1) :

L'identification des traces d'amine obtenues prouve cependant qu'il y a eu transamination.

Conclusions :

Des essais précédents, relatifs à l'influence des cétones sur la décarboxylation de quatre acides aminés, choisis pour la diversité de leurs structures :

- la leucine, acide aliphatique
- l'isovaline, à deux substituants aliphatiques
- l' α phénylalanine, à un substituant phényle, et un substituant aliphatique
- l'acide amino 1 cyclo-hexane carboxylique, où le carbone en α est inclus dans un cycle saturé, les trois derniers présentant un atome de carbone quaternaire en α du groupe aminé, nous arrivons aux conclusions suivantes :

1/ Les cétones constituent, à des degrés différents, des milieux favorables aux décarboxylations des acides α aminés, elles se classent, par ordre d'activité décroissante, en cétones mixtes, (arylaliphatiques), cétones cycliques, et cétones aliphatiques. En ce qui concerne les cétones aromatiques, la benzophénone, quoique peu étudiée, semble active, mais son utilisation présente des inconvénients d'ordre technique.

2/ Compte tenu des activités respectives des cétones ainsi classées, nous avons confirmé que la réaction de décarboxylation pouvait prendre différents aspects :

- soit donner naissance à l'amine de même structure carbonée que l'acide aminé : cas de la leucine,

- soit donner lieu à transamination, donnant naissance d'une part à une amine de même structure carbonée que la cétone prise comme milieu, d'autre part à la cétone de même structure que l'acide α aminé : cas des acides à C en α quaternaire, à substituants aliphatiques, ou constituant un cycle saturé, notamment l'isovaline et l'acide amino 1 cyclohexane carboxylique

- soit donner simultanément les deux réactions ci-dessus, en engendrant un mélange de deux amines, l'une de même structure

que l'acide, l'autre de même structure que la cétone : c'est le cas de l' α phénylalanine.

Le premier et le dernier type de réactions se réalisent avec une vitesse toujours plus élevée que le second, pour une cétone donnée. A cet égard, l'acétophénone constitue un milieu commode pour l'étude des divers modes de décarboxylation des aminoacides.

2. INFLUENCE DE LA STRUCTURE DES ACIDES AMINÉS SUR LEUR DÉCARBOXYLATION DANS L'ACÉTOPHÉNONE.

Nous avons montré, pour 4 types différents d'acides aminés que les décarboxylations étaient fonction, d'une part de la nature des cétones servant de milieu réactionnel, d'autre part, et surtout, de la nature des acides aminés eux-mêmes.

L'influence des cétones se manifeste essentiellement par une vitesse de décarboxylation plus ou moins élevée mais non par l'orientation de la décarboxylation. Celle-ci est conditionnée par la structure de l'acide aminé soumis à décomposition.

Il convenait donc pour étudier le comportement de tous les acides examinés dans ce travail, de se référer à une seule cétone, la plus réactive possible, et très accessible : nous avons donc choisi l'acétophénone, (notée A.P.)

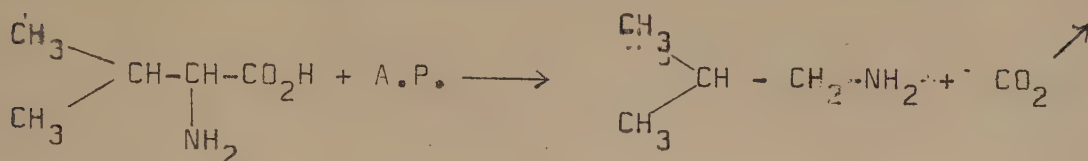
Nous classerons dans cette étude, les acides aminés par familles chimiques et nous différencierons :

- les acides aliphatiques, à fonction amine primaire, y compris ceux qui possèdent un C quaternaire en α du groupe NH_2 .
- les acides alcoylés et arylés sur l'azote.
- les acides comportant un groupe phényle en α ou β du groupe NH_2 .
- les acides cyclaniques.
- les acides hétérocycliques.

2.1 Acides Aliphatiques à fonction amine primaire.

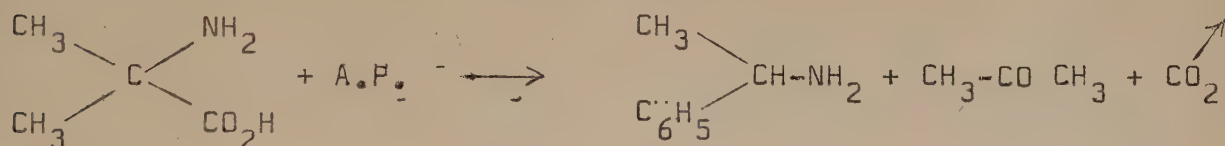
Nous avons déjà signalé que la leucine se décarboxylait en donnant toujours l'isoamylamine. La réaction est particulièrement rapide dans l'acétophénone, à 150° l'acide étant quantitativement transformé en amine, au bout de 4 h.

La valine se transforme rapidement en isobutylamine au taux de 85% en 6 h. selon :



La norvaline se transforme en butylamine, au taux de 73% en 5 h, à 165°.

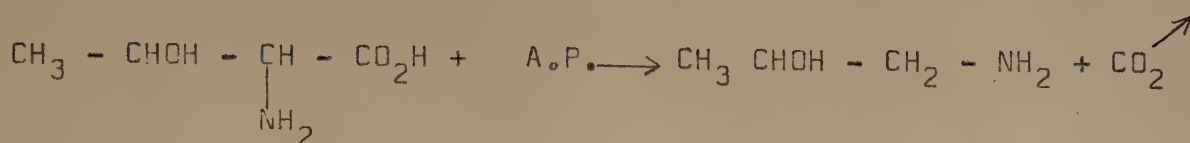
L'acide α amino isobutyrique, se décarboxyle à vitesse réduite, (taux de 40% en 6 h.) avec transamination, c'est à dire en donnant l' α phényléthylamine :



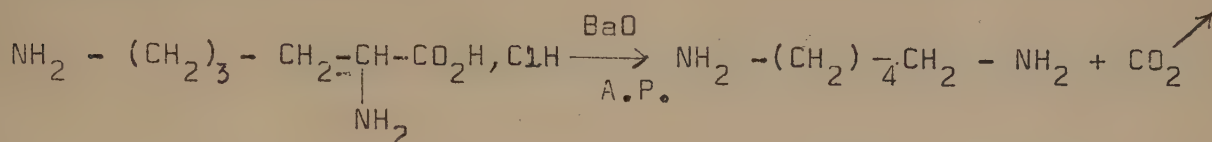
L'acide non transformé est isolé du milieu et complètement récupéré. Il se forme, bien entendu, au cours de la réaction, de l'acétone. On note, en outre, la libération d'une certaine quantité d'ammoniac (une demi molécule pour une d'amine environ), lequel reste combiné au CO_2 , vraisemblablement sous forme d'un mélange de carbonate et de carbamate d'ammonium.

L'isovaline, nous l'avons vu, (p.20) se décarboxyle, elle aussi avec transamination, à vitesse modérée, en donnant l' α phényléthylamine. La cétone de transamination (butanone) est aisément isolée du milieu réactionnel, sous forme de sa dinitrophénylhydrazone.

La thréonine est transformée à 130°, quantitativement, en isopropanolamine :

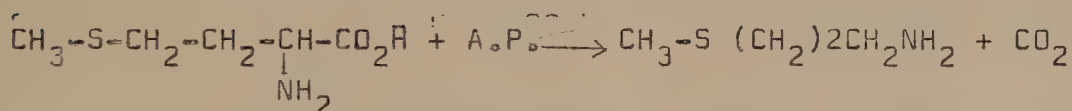


La lysine (sous forme de chlorhydrate, en présence de baryte) donne naissance à la cadavérine, isolée sous forme de chlorhydrate:



Le taux de décarboxylation est de 6% (en 4 h.), ce qui peut être dû aux conditions bien particulières de la réaction (instabilité de l'acide libre notamment).

La méthionine se décarboxyle quantitativement et rapidement, en 3,5 h., à 120°, en donnant le méthyl thio-3 amino-1 propane, isolé sous forme de chlorhydrate :



Cette décarboxylation est donc tout à fait normale.

Ces essais nous permettent de conclure que les acides aminés aliphatiques se décarboxylent, au sein de l'acétophénone, selon deux modes distincts, fonction de leur structure :

- ceux du type $\begin{array}{c} \text{R} \quad \text{NH}_2 \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{C} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{R}' \quad \text{CO}_2\text{H} \end{array}$ se décarboxylent à faible vitesse à des températures de l'ordre de 155° en subissant une transamination qui conduit à l'α phényléthylamine : cas de l'acide α amino isobutyrique et de l'isovaline.

- ceux du type $\text{R} - \text{CH}(\text{NH}_2) - \text{CO}_2\text{H}$ se décarboxylent à vitesse élevée en totalité ou presque totalité (températures de l'ordre de 130-150°) en donnant l'amine de même structure. L'acétophénone reste inchangée. C'est le cas de la leucine, de la valine, de la norvaline, de la thréonine, de la méthionine. (Tabl. B2)

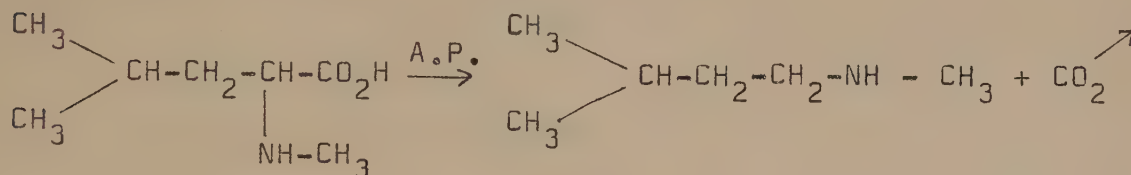
Seule la lysine se distingue en ce sens qu'elle se décarboxyle à très faible vitesse mais, pas plus que les autres amino acides, elle ne donne lieu à transamination.

La réaction générale peut s'appliquer à des acides très divers, comportant en particulier des substituants tels que NH_2 , OH -, $\text{S}(\text{CH}_3)$ -, etc...

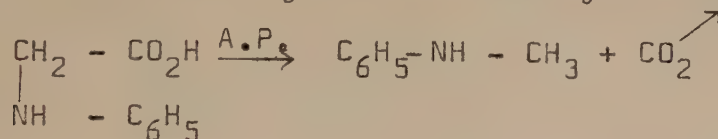
2.2. Acides N substitués : acides α alcoyl et arylaminés.

Ces décarboxylations sont intéressantes à considérer car elles se produisent dans les mêmes conditions que les décarboxylations normales, et ne sont pas suivies de transamination.

L'acide N méthyl α aminoisocaproïque (N. méthyl-leucine) se décarboxyle rapidement, en présence d'acétophénone, à 150° en donnant la N méthyl isoamylamine :



L'acide N phényl α amino acétique se décarboxyle en totalité à 150° et engendre la N méthylaniline :



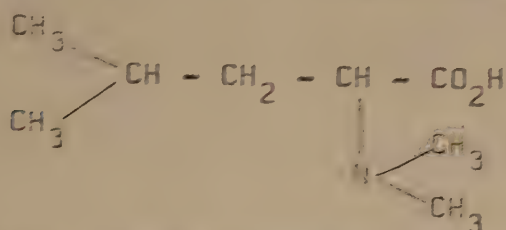
La proline peut-être considérée comme un acide substitué sur l'azote (tabl. B2)

Elle subit au sein de l'acétophénone, à 120° , une décarboxylation au taux de 70 à 80% en 4 h. conduisant à la pyrrolidine attendue :



Ainsi les acides aminés mono substitués sur l'azote subissent au sein de l'acétophénone une décarboxylation normale, se faisant à vitesse élevée, voire quantitativement.

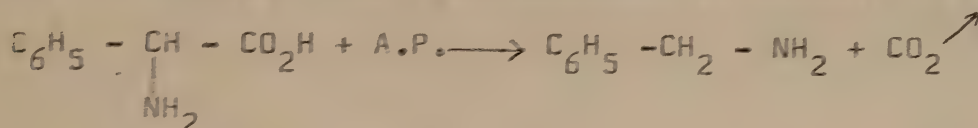
Par contre un acide dont le groupe aminé est tertiaire, substitué par des radicaux, tels le N diméthylleucine :



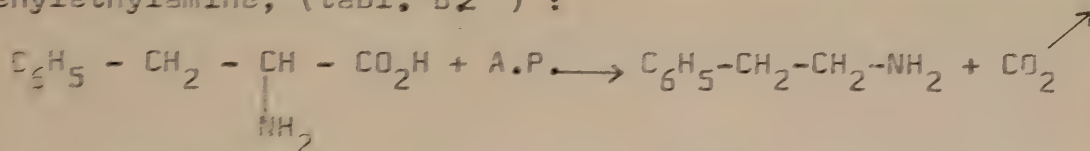
ne subit pas de décarboxylation, en présence d'acétophénone, même à 200 °.

2.3. Acides comportant un groupe phényle en α ou β du groupe aminé.

L'acide α amino α phénylacétique, est, à 135°, totalement décarboxylé dans l'acétophénone en donnant la benzylamine :



La β phénylalanine donne rapidement naissance à la β phényléthylamine, (tabl. B2) :

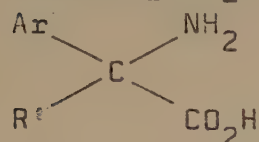


Nous avons signalé par contre que l'α phénylalanine (p. 21) donne lieu à transamination partielle dans l'acétophénone comme elle le fait avec les autres cétones mixtes utilisées.

La tyrosine se décarboxyle en p. hydroxy phényl-2 éthylamine (tyramine) à 150°, en 4 h., au taux de 80% :



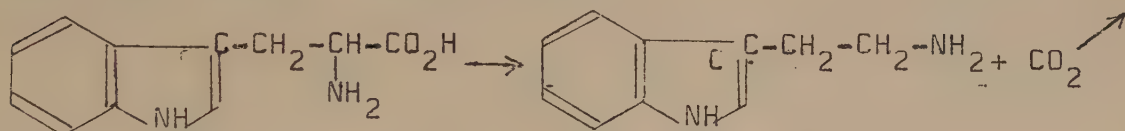
Il apparaît ainsi que les acides α aminés comportant un substituant phényle, substitué ou non, voisin du groupe NH_2 , se décarboxylent aisément à des taux supérieurs à 80 % (en 4 h.) en donnant naissance, pour les acides du type $\text{R}-\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CO}_2\text{H}$, à l'amine $\text{R}-\text{CH}_2-\text{NH}_2$ et pour ceux du type :



à un mélange des amines de décarboxylation normale et de décarboxylation avec transamination.

2.4. Acides comportant un noyau hétérocyclique.

Le tryptophane se décarboxyle dans l'acétophénone à 130° , en totalité, en 4 h., pour former la tryptamine [β amino éthyl]-3 indole) selon :

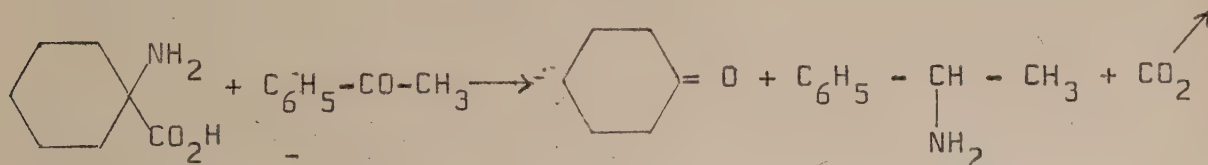


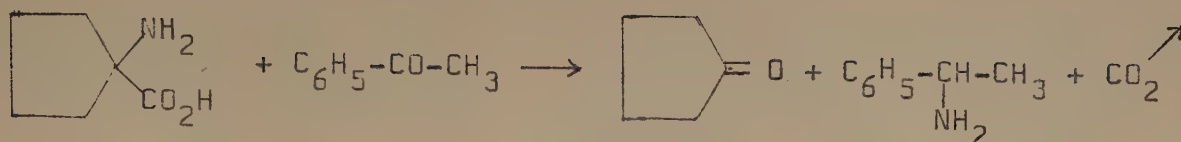
Ce seul exemple peut vraisemblablement s'étendre à d'autres acides comportant un hétérocycle et montre que de telles décarboxylations se font aisément et normalement dans l'acétophénone. (Tabl. B 2)

Nous avons vu plus haut (§ 3.2) un cas voisin de celui du tryptophane : la proline, qui subit une décarboxylation analogue.

2.5. Acides cyclaniques.

Nous avons fait appel à l'acide amino 1 cyclopentane et à l'acide amino 1 cyclohexane carboxylique. Au sein de l'acétophénone, ces deux acides donnent naissance à l'amine de transamination, l' α phényléthylamine :





Il se forme en plus, respectivement, la cyclopentanone et la cyclohexanone, aisément identifiables par leurs dinitrophénylhydrazones.

La décarboxylation de ces amino acides est partielle (50 à 60% en 5 h.) (tabl. B2)¹ Nous avons noté en outre, la formation d'ammoniac reconnu sous forme de Cl NH_4 , lors de la décarboxylation du second acide.

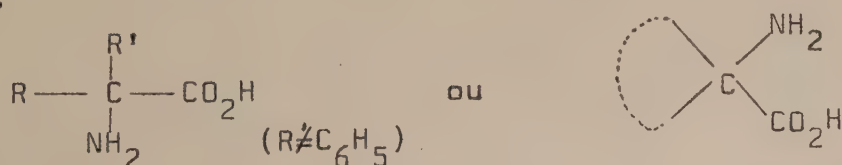
Ainsi les acides α aminés cyclaniques à groupe CO_2H juxtanucléaire se décarboxylent à des vitesses moyennes en subissant une transamination, tout comme les acides à C quaternaire aliphatique dont on peut d'ailleurs les rapprocher du point de vue structural.

Conclusions :

Des différents essais décrits ci-dessus, on peut conclure que l'acétophénone constitue un milieu réactionnel favorable à une décarboxylation des acides α aminés exception faite pour ceux qui possèdent une fonction amine tertiaire, lesquels ne se décarboxylent pas.

Au sein de cette cétone, la décarboxylation d'un acide aminé se fait tantôt avec, tantôt sans transamination. Le phénomène de transamination par conséquent, est lié à la présence d'un C quaternaire en α du groupe NH_2 substitué par des groupes alcoyles, ou par des chaînons constituant un noyau cyclanique.

Les acides aminés à C quaternaire acycliques ou cyclaniques de formule :



se décarboxylent lentement et donnent, par transamination totale exclusivement l' α phényléthylamine.

Ceux du type $R \xrightarrow{R'} C(NH_2) - CO_2H$ dans lesquels $R = C_5H_5$ se décarboxylent à des vitesses élevées, en donnant à la fois une réaction normale et une transamination.

Tous les autres aminoacides qui ne sont pas de ces types se décarboxylent rapidement en donnant exclusivement l'amine de même structure qu'eux. C'est principalement le cas des acides du type $R - \underset{\substack{| \\ NH_2}}{CH} - CO_2H$.

Certains de ces résultats diffèrent de ceux de BADDAR (16) qui déclare que tous les amino acides, quelle que soit leur structure, donnent lieu, lors de leur décarboxylation en présence de cétones ou d'aldéhydes aromatiques substitués à une transamination plus ou moins importante.

Ces divergences dans les conclusions résultent probablement des différences de conditions expérimentales, fonction d'une part de la nature de l'acide et d'autre part de celle du dérivé $CO <$: en effet BADDAR opère en présence de pyridine, c'est à dire en milieu légèrement basique.

Bien que les taux de décarboxylation ne soient pas systématiquement indiqués dans sa publication, il semble que les transaminations observées soient plus importantes pour les acides à C quaternaire (aminoisobutyrique, amino 1 cyclohexane carboxylique) et pour la phényl glycine, que pour l'alanine.

Nos résultats sont plus proches de ceux obtenus par DOSE (22) que de ceux obtenus par BADDAR. Dans les conditions adoptées par DOSE, qui se rapprochent des nôtres : milieu réactionnel non basique, températures voisines de celles que nous utilisons, et bien qu'il emploie un tiers solvant, le nitrobenzène, les décarboxylations conduisent essentiellement aux amines de même structure carbonée que les acides aminés de départ. Les amines produites par transamination ne se forment qu'en faible quantité.

Parallèlement à l'emploi des cétones, nous avons utilisé ainsi que DOSE, l'anisaldéhyde comme milieu de décarboxylation des acides à C en α quaternaire et non quaternaire : Les résultats obtenus ne font que confirmer nos précédentes conclusions concernant l'influence de la structure des acides aminés sur leur mode de décarboxylation (voir p.30)

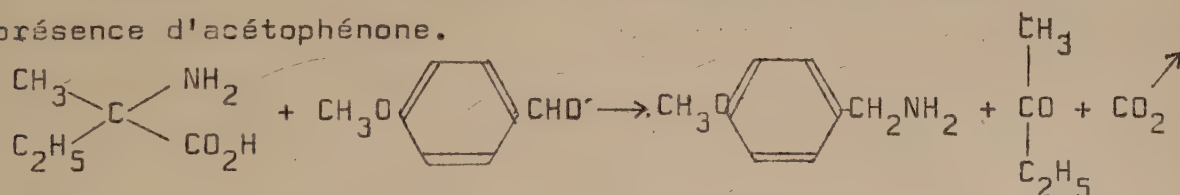
III - DECARBOXYLATION D'ACIDES α AMINES ALIPHATIQUES EN PRESENCE D'UN ALDEHYDE AROMATIQUE.

Bien que ces essais soient situés en marge des précédents, nous les avons entrepris afin de voir si le comportement de l'aldéhyde p. méthoxybenzoïque en présence des mêmes acides aminés pouvait se comparer à celui des cétones.

Nous avons intentionnellement choisi la leucine et l'isovaline qui appartiennent à des groupes très différents d'acides aminés, la première se décarboxylant normalement, la seconde donnant une transamination.

La leucine décarboxylée au sein de l'anisaldéhyde se transforme totalement et rapidement en iscamylamine.

L'isovaline dans l'anisaldéhyde donne naissance à la p. méthoxybenzylamine (anisylamine) et à la cétone de transamination la butanone. Il y a donc eu transamination tout comme en présence d'acétophénone.



On peut isoler, en outre, l'anisoïne formée par condensation de 2 mol. d'anisaldéhyde, sous l'influence probable de la base de Schiff formée intermédiairement.

L'anisaldéhyde se comporte donc de la même façon que l'acétophénone vis à vis des mêmes acides aminés, et constitue un milieu favorable à la décarboxylation de ces acides.

CONCLUSIONS -

Les acides α aminés, à fonction amine primaire ou secondaire se divisent en deux catégories, selon leur comportement vis-à-vis des cétones, et plus particulièrement des cétones mixtes dans lesquelles ils subissent une décarboxylation à un taux généralement élevé :

- ceux qui donnent naissance à l'amine normale de décarboxylation : c'est le cas le plus fréquent, celui en particulier des acides ne comportant pas de C quaternaire en α , acides aliphatiques N mono substitués, à groupe phényle ou à groupe hétérocyclique.

- ceux qui donnent naissance à l'amine de transamination : cas des acides à C quaternaire en α , y compris ceux pour lesquels ce C est inclus dans un cycle saturé.

L' α phénylalanine présente un cas intermédiaire, donnant lieu à la fois à une décarboxylation normale et à une décarboxylation suivie de transamination, la première étant prépondérante.

T A B L E A U A. 1.

Décarboxylation de la LEUCINE dans les HYDROCARBURES					
Milieu	Catalyseur	Temp. re	Durée h.	Taux %	Résultat
étraline distillée	(2% POT)	170°	6	80	Formation d'isoamylamine
étraline pure traitée	(0,2% POT)	160°	5	10	"
étraline traitée	1% POT.	170°	6	95	"
étraline distillée	1%SO ₄ Fe	160°	7	28	"
écaline	-	180°	5	3	"
écaline	1% POT.	180°	5	40	"
C saturé 240/310°	-	210°	7	40	"
C saturé "	1% POT.	185°	7	50	"
C saturé	2% BABN.	150°	8	10	"
qualane	-	190°	8	22	"
qualane	1% POT.	190°	8	45	"
odécène	-	190°	5	20	"
odécène	0,5% POT.	190°	5	40	"
tétrahydrosqualène	-	165°	7	25	"
tétrahydrosqualène	1% POT.	165°	7	55	"
lcoylbenzène	-	190°	4	35	"
lcoylbenzène	1% POT.	190°	4	85	"
méthylnaphtalène	1% POT.	180°	5	90	"

C=hydrocarbure POT.=peroxyde de tétraline BABN=bis azoisobutyronitrile

T A B L E A U A. 2.

Décarboxylation de la LEUCINE
dans les milieux autres que les HYDROCARBURES

	Catal.	Temp. ° C	Durée R.	Taux %	Résultat
Polyéthylèneglycol "300"	-	180	8	80	→ d'isoamylamine
Dodécyl. P.E.G.	-	180	8	84	"
Carbitol	-	180	6	65	"
Glycol	-	160	4	6	?
Résorcine	-	190	6	50	→ d'isoamylamine
Vératrole	-	180	3	4	"
Vératrole	P.O.T	180	3	90	"
Trichlorobenzène	-	190	8	55	"
αChloronaphtalène	P.O.T	180	8	85	"
Nitrobenzène	P.O.T	190	8	50	" (isolée en oxalate)
Triethanolamine	-	170	8	30	?
Méthylformanilide	P.O.T	170	7	85	→ d'isoamylamine, isolée en oxalate
Quinoléine	-	160	3	75	"
Benzoate } Phtalate } d'éthyle	P.O.T	160	6	85	→ d'isoamylamine (avec risques de réactions secon- daires)

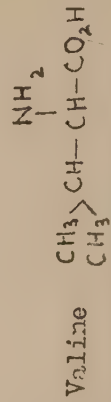
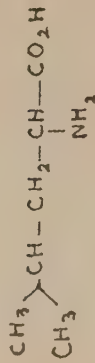
T A B L E A U A. 3.

Décarboxylation de la LEUCINE en milieu inerte, en présd'un dérivé CO=

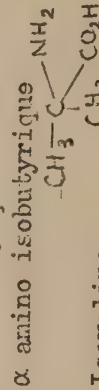
Milieu	Cétone	Rap Mol.*	Temp. ° C	Durée R.	Taux %	Résultat
Tétraline	Tétralone	1,5	160	7	95	→ d'isoamylamine
Tétraline	Cyclohexanone	1,5	165	6	94	"
Squalane	Cyclohexanone	1,5	180	8	60	"
Squalane	Tétralone	1,5	180	8	75	"
Squalane	Acétophénone	1	175	5	84	"
Polyéthylèneglycol	Tétralone	2	165	6	80	*Rap.mol.= Mol.Acide Am Mol. Cétone

Acides aliphatiques

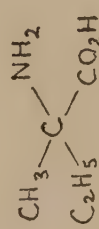
Leucine



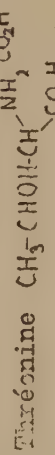
Valine



Isovaline



Norvaline



Thréonine



Lysine



Méthionine

Résultats

:Rap. mol.: Temp. : Tx %

:Cétones

Aliph.

diacétylone

diméthylheptanone

Cycl.

cyclopentanone

cyclohexanone

cycloheptanone

Me.cyclohexanone

camphre

Arylaliph.

acétophénone

benzylméthylcétone

Arom.

benzophénone

Ald.(anisaldéhyde)

acétophénone

acétophénone

acétophénone

acétophénone

propicphénone

benzophénone

nonanone

cyclohexanone

p Me.acétophénone

Ald.(anisaldéhyde)

acétophénone

acétophénone

acétophénone

acétophénone

acétophénone

acétophénone

Légende

Décarboxylation :

N normale

T ransamination

N.B. Durées de Déc. :

4 h., sauf indication

contraire

N → isobutylamine

T → α phényléthylamine

" → α phénylpropylamine

T → α α diphénylméthylamine

T (faible) → nonylamine

T (faible) → α phényléthylamine

T → p méthyl α phényl éthylamine

T → anisylamine

N → butylamine

N → isopropanolamine

N → cadavérine

$(\text{CH}_3)_2\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{NH}-\text{CH}_3$ CO ₂ H	acétophénone	0,18	155°	92 - 2h: N → N. méthyl. isomylamine
N phénylamino acétique	acétophénone	0,15	150°	98 - 3h: N → N. méthylaniline
$\text{C}_6\text{H}_5-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CO}_2\text{H}$				
<u>Acides à substituant phénylé</u>				
<u>β phénylalanine</u>	acétophénone	0,20	130°	100 - 3h: N → β phényléthylamine
$\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{CO}_2\text{H}$	acétophénone	0,15	135°	100 : N → benzylamine
α amino α phénylacétique	acétophénone	0,13	140°	81 : N + T → α phényléthylamine
$\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{CO}_2\text{H}$	acétophénone	0,16	150°	91 : N + T → " + αphénylpropylamine
α phénylalanine	propiothénone	0,17	125°	93 : N + T → " + αaminoβphénylpropyl
$\text{CH}_3-\text{C}(\text{NH}_2)(\text{CO}_2\text{H})-\text{C}_6\text{H}_5$	méthylbenzyl cétone	0,17	165°	72 - 14h: N + T → " + diméthylheptylamine
	nonanone	0,10	110°	100 : N + T → " + cyclohexylamine
	cyclohexanone	0,15	150°	93 : N + T → " + p. tolyl éthylamine
	p Me. acétophénone	0,17	145°	80 - 5h: N → hydroxyphényl-éthylamine
Tyrosine	acétophénone	0,15	130°	100 : N → tryptamine
$\text{HO}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{CO}_2\text{H}$	acétophénone	0,20	120°	70 : N → pyrrolidine
<u>Acides à bicyclore</u>				
Tryptophane	acétophénone	0,14	145°	60 : T → α phényl-éthylamine
$\text{CH}_2-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{CO}_2\text{H}$	acétophénone	0,15	160°	60 : T → α phényl-éthylamine
Proline	acétophénone	0,18	160°	5 : T très faible
CO_2H	acétophénone	0,16	155°	5 : T → Me. cyclohexylamines
<u>Acides cyclaniques</u>				
Amino cyclopentane-	acétophénone	0,13	200°	0 : Pas de Déc.
$\text{C}_4\text{H}_7\text{NH}_2$	acétophénone			
Amino cyclohexane	acétophénone			
$\text{C}_6\text{H}_{11}\text{NH}_2$	acétophénone			
carboxylique	acétophénone			
$\text{C}_6\text{H}_{11}\text{CO}_2\text{H}$				
<u>N. diméthylleucine</u>				
$\text{CH}_3-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ CO ₂ H				

TABLEAU B 2

Décarboxylation dans l'ACETOPHÉNONE de divers ACIDES α AMINES

	Acides aminés	Rap. mol.	Temp. °C	Durée h.	Taux %	Résultats (1)
- Aliphatiques -	Leucine	0,20	150	4	99	N $\rightarrow$ isoamylamine
	Valine	0,26	140-125	6	85	N $\rightarrow$ isobutylamine
	Norvaline	0,21	165	5	80	N $\rightarrow$ butylamine
	α amino-isobutyrique	0,25	155	6	>27	T $\rightarrow$ α phényléthylamine
	Isovaline	0,26	155	4	>40	T $\rightarrow$ α phényléthylamine
	Thréonine	0,15	130	4	99	N $\rightarrow$ isopropanolamine
	Lysine (CH ₂ -)	0,11	140	4	6	N $\rightarrow$ cadavérine
	Méthionine	0,20	120	3,5	100	N $\rightarrow$ Me.thio3 amino1 propane
- N substitués -	N-méthyl α amino iso-					
	caproïque	0,18	155	2	92	N $\rightarrow$ N. méthylisoamylamine
	N phénylaminoacétique	0,15	150	3	98	N $\rightarrow$ N. méthylaniline
	Proline	0,20	120	4	70	N $\rightarrow$ pyrrolidine
Phényle (α ou β)	N. diméthylleucine	0,13	200	4	0	-
	α amino α phénylacétique	0,15	135	4	100	N $\rightarrow$ benzylamine
	α Phénylalanine	0,13	140	4	81	N + T $\rightarrow$ α phényléthylamine
	β Phénylalanine	0,20	130	3	100	N $\rightarrow$ β phényléthylamine
Cyclaniques	Tyrosine	0,17	145	5	80	N $\rightarrow$ p. hydroxyphényléthyl- amine
	Amino 1 cyclopentane-	0,14	145	4	50	T $\rightarrow$ α phényl éthylamine
	Amino 1 cyclohexane- carboxyliques	0,15	160	4	60	T $\rightarrow$ α phényl éthylamine
Hétérocycl	Tryptophane	0,15	130	4	100	N $\rightarrow$ tryptamine

(1) : Décarboxylation : N normale ; avec T transamination.

PARTIE THEORIQUE
=====

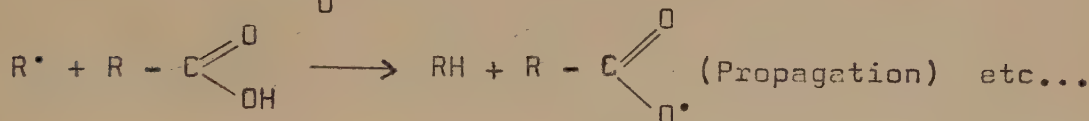
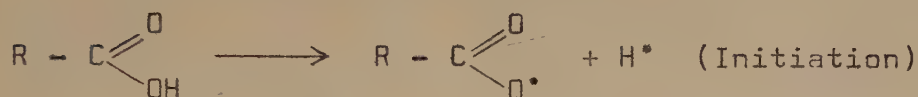
La décarboxylation peut être considérée comme la substitution du groupe CO_2H d'un acide par l'hydrogène :



Les données expérimentales montrent que la décarboxylation des acides s'effectue non pas selon un mécanisme unique mais qu'il existe plusieurs voies pour cette réaction.

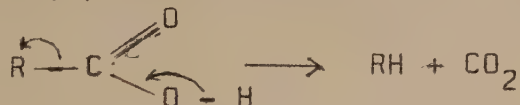
Voici les mécanismes qui sont admis actuellement pour ce type de rupture de liaison carbone-carbone :

1/ Processus homolytique



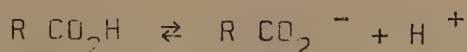
2/ Processus hétérolytique

Ce processus se ramène à une substitution électrophile : la paire d'électrons entre R et CO_2H est conservée, après hétérolyse, par le radical R :



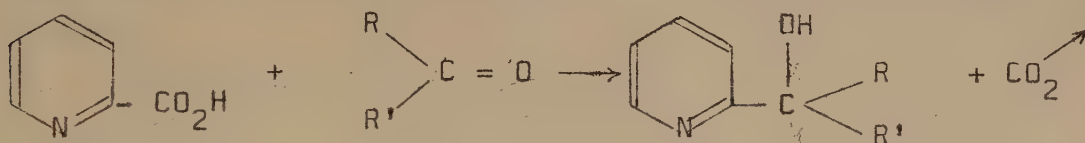
Il a été prouvé que la décarboxylation hétérolytique peut s'effectuer suivant deux mécanismes dont l'un est monomoléculaire (25,26) et l'autre bimoléculaire (17)

a) Le mécanisme monomoléculaire $\text{S}_{\text{E}1}$ correspond à la décarboxylation dont la vitesse est indépendante de la concentration en protons. Il peut se formuler comme suit :



L'équation de vitesse de cette réaction est la suivante : $v = k (R - \text{CO}_2\text{H})$; ce mécanisme est favorisé d'une part par les milieux ionisants et d'autre part par les substituants en α , attracteurs d'électrons ($-\text{NO}_2$, $-\text{C}\equiv\text{N}$, $>\text{C}=\text{N}$ etc.,...)

En opérant la décarboxylation en présence de réactifs électrophiles, susceptibles d'entrer en réaction avec le carbanion intermédiairement formé, le schéma réactionnel précité a pu être vérifié expérimentalement. Ainsi, par exemple la décarboxylation de l'acide picolinique effectuée en présence d'une cétone engendre une réaction d'hydroxyalcoylation (26,27)



On connaît un grand nombre d'autres réactions dans lesquelles les acides carboxyliques servent de source de carbanion (25).

b) Le mécanisme bimoléculaire $\text{S}_{\text{E}2}$ correspond à la réaction dont la vitesse s'exprime par l'équation :

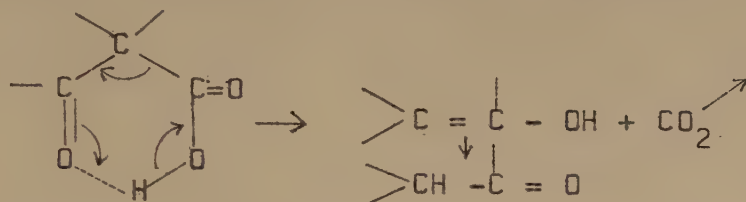
$v = k (\text{H}^+) (\text{RCO}_2\text{H})$, c'est-à-dire dont le stade lent peut se formuler comme suit :



L'existence du mécanisme bimoléculaire a été mise en évidence par SCHENKEL (17,28) dans le cas de la décarboxylation des acides aromatiques dont le carbone porteur du groupe CO_2H est riche en électrons. Tel est le cas en particulier des acides ortho et para hydroxybenzoïques, dont la vitesse de décarboxylation en milieu aqueux augmente considérablement avec l'acidité du milieu réactionnel (diminution du pH) (28,29).

De nombreuses données expérimentales parlent en faveur de l'existence, à côté des mécanismes de décarboxylation précités de processus cyclique d'élimination de CO_2 , c'est-à-dire se réalisant par un transfert circulaire d'électrons.

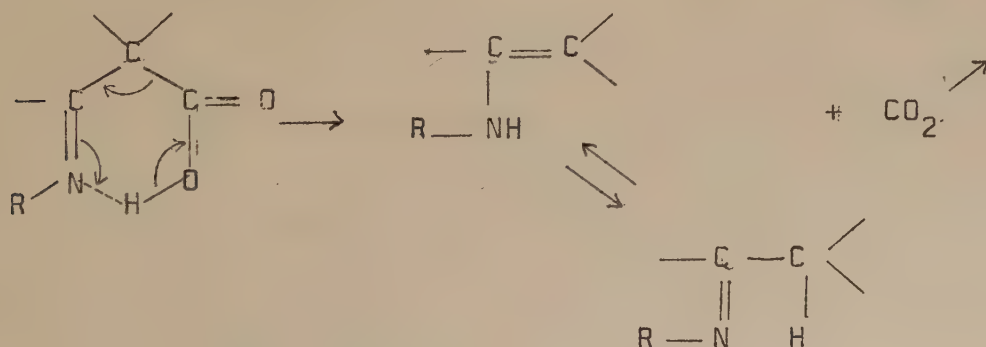
Tel serait notamment le cas de la décarboxylation thermique des β - diacides et des β - cétoacides (30).



Un des arguments en faveur d'un processus cyclique de décarboxylation thermique des β - cétoacides est que l'entropie d'activation de cette réaction est négative, ce qui signifie que l'état de transition est plus rigide que la molécule de départ.

De plus on a montré que la décarboxylation des β - cétoacides est notablement accélérée par les amines primaires (31)

Cet effet catalytique des amines est attribué à la formation d'une base de Schiff intermédiaire. Celle-ci doit être plus favorable au transfert cyclique d'électrons, du fait que la fonction imine est plus basique que le carbonyle. Dans ce cas la réaction conduit intermédiairement à une énamine, forme tautomère de l'imine :

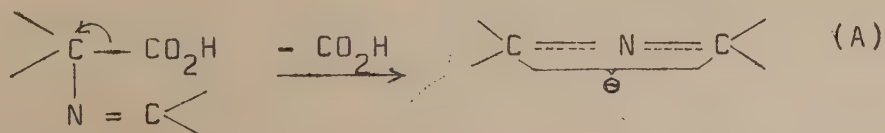


En appliquant ces notions générales à la décarboxylation des acides α - aminés qui nous intéresse directement, on est amené à admettre que dans ce cas il doit exister également plusieurs mécanismes d'élimination de CO_2 .

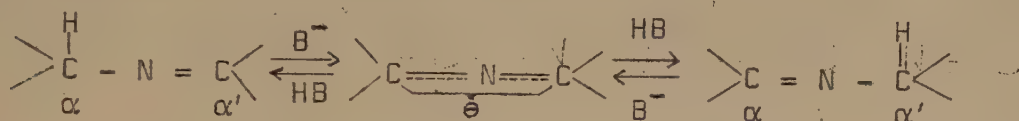
Il est probable que la décarboxylation des acides aminés, effectuée en l'absence de cétones ou d'aldéhydes et résultant essentiellement d'un effet thermique, se réalise selon un processus homolytique. D'ailleurs nos résultats le confirment, puisque dans ces conditions la réaction est catalysée par les peroxydes (p. 1)

En ce qui concerne la décarboxylation effectuée en présence de cétones ou d'aldéhydes, il est certain qu'elle se produit non pas sur l'amino-acide libre, mais sur la base de Schiff correspondante. C'est en cela que consiste précisément l'effet catalytique des cétones et des aldéhydes. Bien que cet effet soit connu depuis longtemps, l'étude de son mécanisme n'a fait l'objet que de travaux relativement récents, qui d'ailleurs, comme nous le verrons, n'ont pas entièrement élucidé la question.

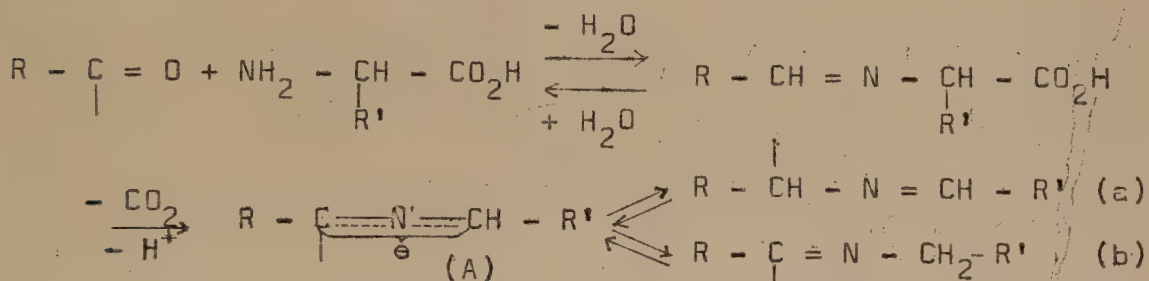
C'est surtout BADDAR (16) qui a beaucoup étudié ce type de réactions. Cet auteur en se basant sur les travaux d'INGOLD relatifs à l'isomérisation des azométhines ($\text{>CH} - \text{N} = \text{C} < \rightleftharpoons \text{>C} = \text{N} - \text{CH} <$) considère que la dégradation des acides α aminés en présence de composés carbonylés s'effectue par l'intermédiaire d'acides azométhine carboxyliques. La décarboxylation hétérolytique d'un tel acide est plus facile que celle d'un α aminoacide libre parce que l'arrachement de CO_2 conduit non pas à un carbanion simple, mais à un anion stabilisé par conjugaison avec la double liaison du groupe azométhine :



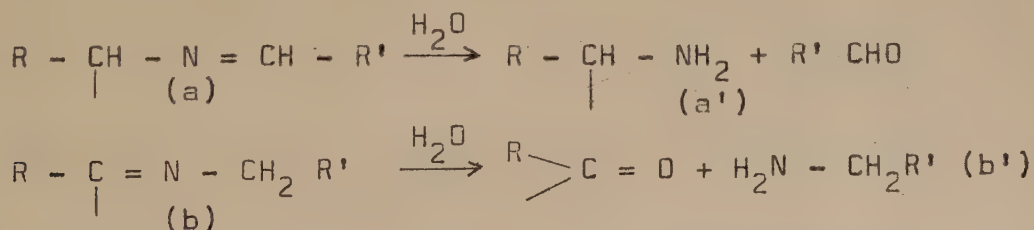
Un tel anion mésomère est semblable à celui qui, d'après INGOLD, se forme lors de l'isomérisation prototropique des azométhines (15). Rappelons qu'INGOLD a montré que cette prototropie n'a lieu qu'en présence de bases fortes et qu'elle est due à la mobilité de l'hydrogène en α de l'azote. Cette mobilité de l'hydrogène est précisément une conséquence de ce que le carbanion (A) qui résulte de son arrachement est particulièrement stable parce que mésomère.



Partant de ces données BADDAR a proposé le mécanisme de décarboxylation des α amino acides en présence de composés carbonylés qui correspond au schéma suivant :



L'anion mésomère (A) capte le proton libéré ou celui issu du milieu réactionnel (H_2O par exemple) pour donner un mélange de deux imines isomères (a et b) dont l'hydrolyse ultérieure conduit à un mélange de deux amines (a' et b') :

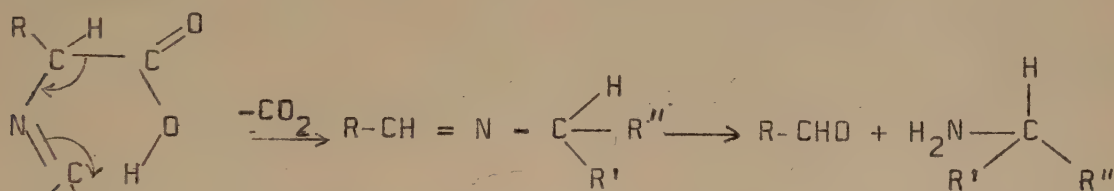


On voit d'après ce schéma que la décarboxylation des amino acides en présence de composés carbonylés doit conduire à une transamination (amine a') qui peut être plus ou moins importante. C'est précisément ce que constate BADDAR en opérant en milieu aqueux et en présence d'une base organique faible, telle que la pyridine.

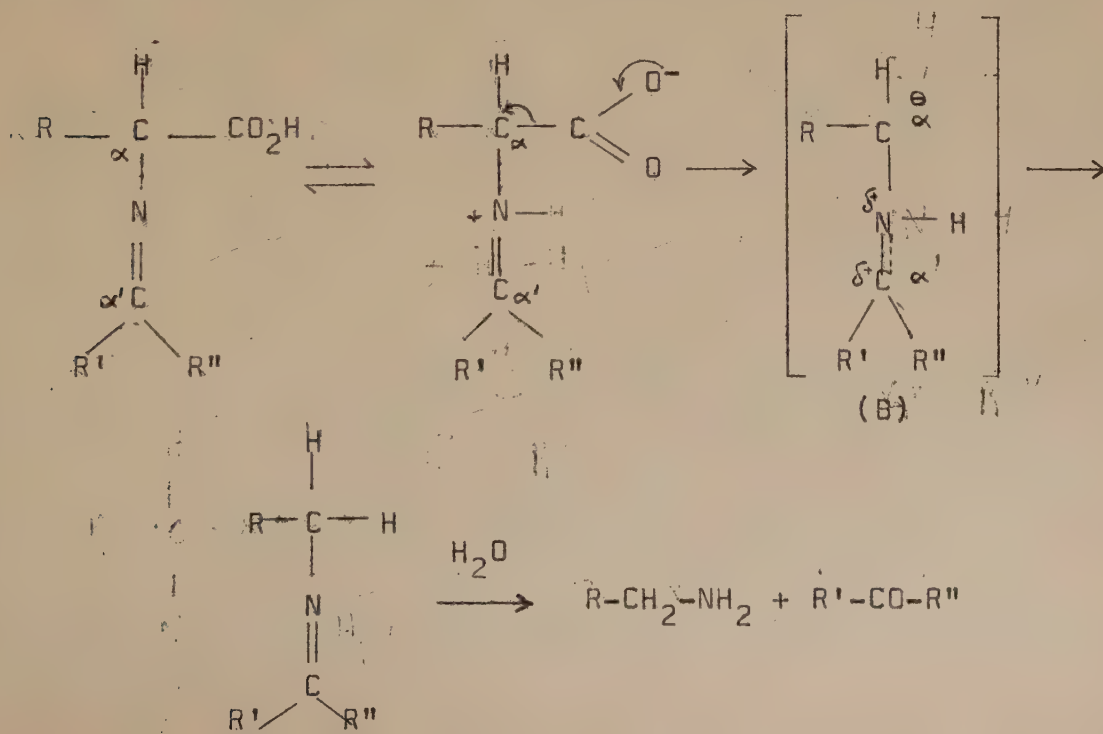
Or, les résultats de notre étude montrent que dans les conditions que nous avons adoptées (absence d'eau et de base) la transamination est loin d'être un phénomène général, puisque les amino acides du type $R - CH(NH_2) - CO_2H$ conduisent essentiellement aux amines de même structure carbonée que les composés de départ.

Il découle de la confrontation de nos résultats avec ceux obtenus par BADDAR que la décarboxylation des amino acides en présence de cétones doit s'effectuer du moins dans certains cas, par un mécanisme différent de celui que propose cet auteur.

Notons, que le mécanisme comportant un transfert circulaire d'électrons doit conduire obligatoirement à une transamination :



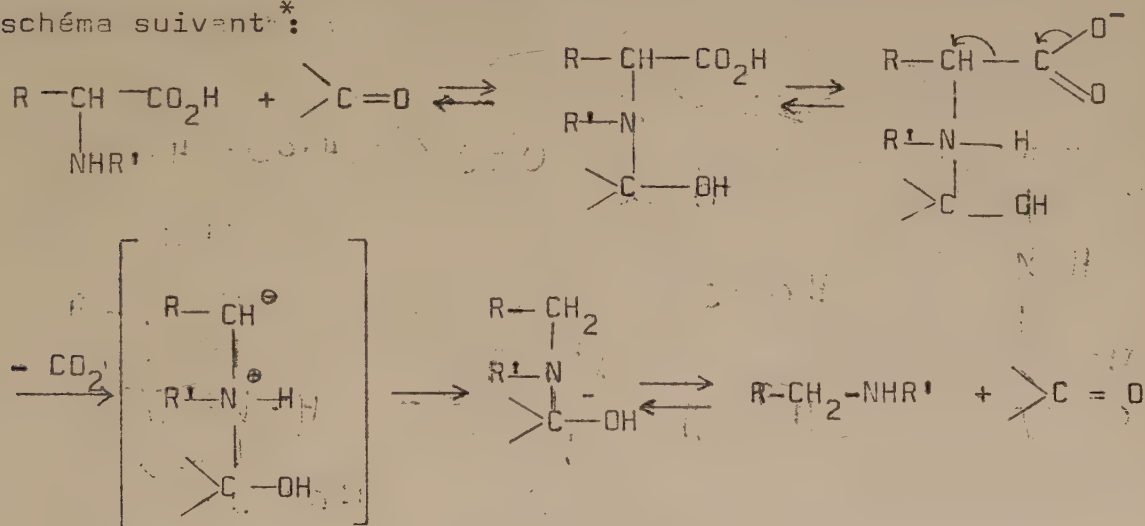
Ce mécanisme ne s'applique donc pas à la décarboxylation des amino acides $R - CH(NH_2) - CO_2H$. Le schéma réactionnel correspondant à la décarboxylation sans transamination d'un acide azométhine carboxylique pourrait être le suivant :



En effet la formation intermédiaire d'un sel d'immonium interne du type "ylide" (B) (32) implique la création d'une charge positive partielle sur le carbone C α' et d'une charge négative sur le carbone C α . Une telle distribution de la densité électronique est défavorable à l'attaque du carbone C α par le proton, et de ce fait la transamination n'a pas lieu.

C'est également la formation intermédiaire d'un sel d'ammonium interne (du type ylides) qui pourrait être à l'origine de l'action catalytique de cétones sur la décarboxylation des α -amino acides dont la fonction amine est secondaire (R - CH - CO₂H).
 NHR'

Le mécanisme de cette réaction qui comme nous l'avons indiqué dans l'exposé des résultats (voir p.) s'effectue aisément et sans transamination, pourrait correspondre au schéma suivant* :

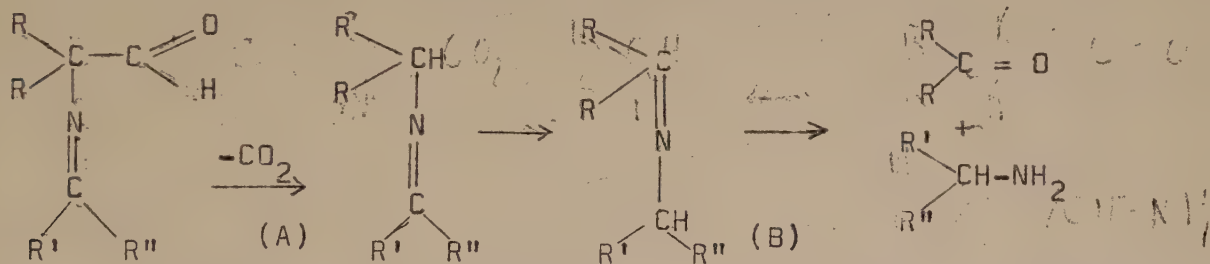


En ce qui concerne les acides aminés dont le carbone α est quaternaire (R - C - CO₂H)
 R' NH_2 leur comportement lors de la décarboxylation est conditionné par la nature des radicaux

* Ce schéma ainsi que le précédent ne sont proposés qu'à titre d'hypothèse.

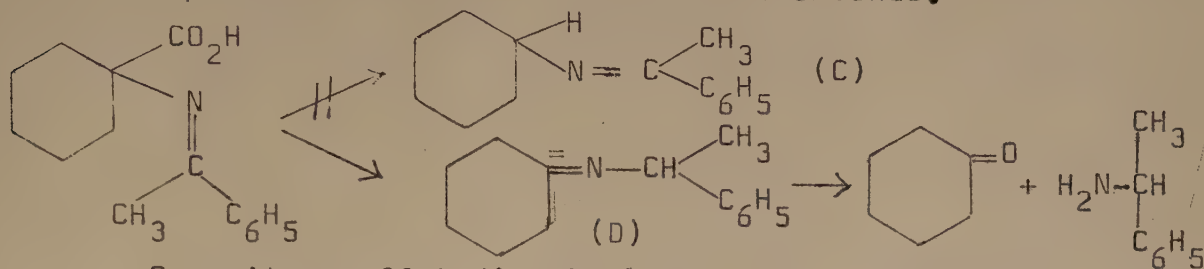
substituants. Lorsqu'un des radicaux est aromatique (cas de l' α phénylalanine.) la réaction conduit à un mélange de deux amines dont les deux tiers environ sont constitués par l'amine "normale" et un tiers seulement, par l'amine de transamination. Il n'en n'est pas de même lorsque les deux radicaux substituants sont aliphatiques ou sont formés par les chaînons d'un cycle carboné. Dans ce cas, la décarboxylation est accompagnée d'une transamination totale aussi bien dans les conditions de BADDAR que dans les nôtres. Il s'en suit que ni le mécanisme proposé par BADDAR, ni celui avancé par nous ne peuvent être appliqués à ce type d'acides aminés.

On pourrait évidemment admettre que dans ce cas la décarboxylation conduit initialement à la base de Schiff correspondant à celle de l'acide aminé, c'est-à-dire qu'elle s'effectue suivant le mécanisme que nous avons proposé (schéma p.) et que la base de Schiff ainsi formée s'isomérise ultérieurement, ce qui conduirait finalement à une transamination :



Cependant cette hypothèse est difficilement soutenable, d'une part parce que les conditions que nous avons adoptées (absence de base forte) ne doivent pas être propices à une prototropie de ce genre (voir INGOLD : réf. 15) et d'autre part, parce que cette prototropie est conditionnée par la stabilité relative des deux isomères. Or on ne conçoit pas pourquoi l'isomère (B) serait beaucoup plus stable que l'isomère (A). Le contraire paraît plus probable, surtout lorsque la cétone mise en oeuvre est aromatique ($\text{R}' = \text{CH}_3$, $\text{R}'' = \text{C}_6\text{H}_5$), puisque dans ce cas le composé (A) est plus conjugué que l'isomère (B). Il est encore moins probable que la base de Schiff (C) qui devrait résulter de la décarboxylation "normale"

d'un amino acide cyclohexanique soit moins stable que l'isomère (D) correspondant à l'amine effectivement obtenue.



On sait en effet d'après les travaux de BROWN et d'autres auteurs qu'un composé cyclohexanique dont les carbones sont tétraédriques est généralement plus stable que le composé isomère comportant un carbone trigonal (33).

Compte tenu de ces considérations, l'explication qui nous paraît la plus satisfaisante des résultats obtenus pour les acides du type $\begin{smallmatrix} R \\ R \end{smallmatrix} \triangle C(NH_2)-CO_2H$ est que dans ce cas la décarboxylation ne comporte pas la formation intermédiaire d'un anion résultant de l'élimination de CO_2 , mais qu'elle se réalise suivant un mécanisme cyclique ; ce mécanisme, nous l'avons vu plus haut (p.44) conduit obligatoirement à une migration de la double liaison du système azométhine, c'est-à-dire à une transamination.

Cette interprétation est étayée par le fait que la rupture hétérolytique d'une liaison aboutissant à un carbanion est défavorisée par le nombre croissant de radicaux saturés portés par le carbone qui se transforme en carbanion.

* *

*

Il va sans dire que les interprétations que nous proposons sont loin d'être définitives. Pour vérifier leur validité des études expérimentales plus poussées sont nécessaires.

Nous nous proposons d'ailleurs d'approfondir ultérieurement l'étude du mécanisme de la décarboxylation des amino acides en présence de composés carbonylés.

Il sera notamment indispensable d'examiner l'influence du milieu (pouvoir ionisant et basicité). Cette nécessité ressort de la confrontation de nos résultats avec ceux de BADDAR qui a opéré dans un milieu, fortement ionisant (H_2O) et en présence de pyridine.

PARTIE EXPERIMENTALE

=====

CHAPITRE PREMIER

MATIERES PREMIERES

1) MILIEUX. -

Nos essais systématiques de décarboxylation de la leucine nous ont permis d'orienter par la suite les recherches sur les différents milieux permettant de réaliser efficacement cette transformation. Outre les hydrocarbures, déjà utilisés par d'autres auteurs, nous avons essayé les esters, les glycols, les bases azotées, les phénols et les (dérivés halogénés).

Les hydrocarbures sont choisis pour leur point d'ébullition élevé et se rattachent à des familles chimiques différentes. Nous avons utilisé :

- des alcanes : une fraction d'hydrocarbures normaux tirés du pétrole, de C_{13} à C_{18} (Eb. 240-310°) et le squalane, hydrocarbure en C_{30} (Eb. 218-220°).

- des alcènes : tétra propylène ou dodécène ($C_{12}H_{24}$) et squalène, à six doubles liaisons, en C_{30} (Eb. 225-228°)

- des aromatiques : le dodécylbenzène, $C_{6}H_5C_{12}H_{25}$ (Eb. 13 180°) et l' α méthyl-naphtalène (Eb. 240°)

- les hydroaromatiques : tétraline, décaline (Eb. 205-206° et 190-192°).

Ces hydrocarbures étaient de bonne pureté industrielle et ont été desséchés sur sulfate de magnésium. Seules la tétraline et la décaline ont été redistillées.

La tétraline a subi un traitement réducteur en vue d'en éliminer les peroxydes et a été redistillée sous azote.

La leucine a, en outre, été décarboxylée dans les esters (benzoate et phtalate d'éthyle), les polyols (glycol éthylénique, polyéthylène glycols, dodécyl P.E.G., carbitol),

les dérivés halogénés (chloronaphtalène, trichlorobenzène)
les dérivés azotés (méthylformanilide, quinoléine,
triéthanolamine) les phénols (résorcine, vératrole). Toutes
ces substances ont été soigneusement redistillées, pour ce
qui est des produits industriels, ou utilisées telles quelles
de qualité pure (les phénols notamment).

2) CATALYSEURS. -

On a utilisé soit des peroxydes soit des cétones
pour les décarboxylations en milieu inerte.

Parmi ces dernières, seules la tétralone, la
cyclohexanone et l'acétophénone ont été utilisées. (Voir la
préparation de la tétralone en § 4).

Les peroxydes utilisés comme catalyseurs ont été
principalement le peroxyde de tétraline, en solution concentrée
dans la tétraline (15 à 20% en poids) : il a été préparé selon
WIBAUT (34) par oxydation modérée de la tétraline.

Le peroxyde de décaline a été préparé selon GRIEGEE
(35). Point de fusion 95 - 96°.

Le bis azo isobutyronitrile utilisé comme inhibiteur
est un produit de bonne pureté industrielle.

3) ACIDES AMINES. -

La leucine est un produit pur titrant au
minimum 99% en acide α amino isocaproïque (N % Tr. 10,6-Calcul. *
10,7). Poids moléculaire équivalent: 131,5. Th. 131 pour $C_6H_{13}O_2N$.

Les acides suivants : valine, norvaline, thréonine,
méthionine, lysine (chlorhydrate de -), N-phényl aminoacétique,
phénylalanine, tyrosine et tryptophane proviennent de l'in-
dustrie biochimique et ont une pureté minimum de 99%, leur

* Tous les poids moléculaires des dérivés azotés : acides
aminés, amines, bases de Schiff ont été déterminés par
acidimétrie au moyen d'acide perchlorique 0,1 N. en milieu
acétique (indicateur : violet cristal ou bleu oracète).
L'azote a été déterminé par Kjeldahlisation.

poids moléculaire étant conforme à la théorie, à 1% près.

Ont été obtenus au laboratoire :

L'acide α aminoisobutyrique préparé selon "Organic Syntheses" (36) à partir d'acétone et de CN H , par l'intermédiaire de l'aminonitrile. Une cristallisation dans l'eau permet sans avoir à traiter par l'alcool, d'obtenir un produit pur, sous forme d'une poudre blanche, se sublimant à 280° , soluble dans l'eau et peu soluble dans l'alcool. F. 335° . N% Tr. 13,7 - Calc. 13,6. Le chlorhydrate a un point de fusion de 182° .

L'isovaline préparée selon "Organic Syntheses" (36) en faisant réagir la méthyléthylcétone sur un mélange de KCN et NH_4Cl . L'acide libre est recristallisé dans l'alcool et contient 1 H_2O qu'il perd à l'étuve à 120° P.M. 117. (N% Tr. 11,9 - Calc. 11,96) F déc. 307° .

L' α phénylalanine est préparé selon la même méthode que l'isovaline à partir de cyanure de potassium, chlorure d'ammonium et ammoniacque auxquels on ajoute une solution alcoolique d'acétophénone. Le produit de réaction est hydrolysé par HCl . On sépare les sels minéraux par l'alcool, libère l'acide aminé de son chlorhydrate par la pyridine et obtient un produit cristallisé que l'on purifie et recristallise dans l'eau.

Le point de sublimation est situé entre 265 et 270° . P.M : Tr. 166 - Calc. 165,2.

L'acide amino I cyclohexanecarboxylique est préparé selon BADDAR (37) à partir de l'aminonitrile. L'acide est recristallisé sans difficulté dans l'eau distillée. Le point de sublimation est 330° et conforme à la théorie. P.M. : Tr. 144,5 - Th. 143. N% Tr. 9,75 - Th. 9,80. Le produit (cristaux blanc pur) est soluble dans l'eau, peu soluble dans l'alcool. Il donne un picrate, F. 209° .

L'acide amino I cyclopentanecarboxylique préparé en substituant dans la méthode de BADDAR, la cyclopentanone à la cyclohexanone.

On met en contact 120 g. de chlorure d'ammonium en solution dans 300 cm³ d'eau à 0° - 5°, avec 150 g. de cyclopentanone dissoute dans 250 cm³ d'éther et agite pendant 40 mn. On ajoute alors goutte à goutte une solution de 140 g. de cyanure de potassium dans 230 cm³ d'eau, en maintenant la température inférieure à 10°, agite 4 heures et laisse reposer une nuit. On extrait la couche aqueuse à l'éther, joint aux extraits étherés, chasse l'éther, dissout le résidu dans l'alcool méthylique absolu, refroidit à 0° et sature de NH₃ sec, pendant 5 heures.

Après repos de 48 h., on chasse l'excès de NH₃ à l'air, puis l'alcool au bain marie sous vide, traite le produit résiduel (l'aminonitrile) par un excès de H Br à 50%, légèrement dilué. On sépare les résines éventuellement formées, en 2 fois, avec 4 ou 500 cm³ d'éther. La couche acide est traitée 5 h. à reflux, on laisse refroidir, chasse ensuite Br H, sous vide, au bain marie bouillant, à plusieurs reprises, en diluant chaque fois l'extrait sec avec de l'eau. Le résidu cristallisé (chlorhydrate de l'acide), est dissous dans l'alcool méthylique, la solution filtrée et additionnée de pyridine, en léger excès, reconnu au bleu de bromophénol. L'acide précipite à froid. On l'essore et le lave à l'alcool absolu. Les eaux mères concentrées redonnant une petite quantité d'acide.

La purification s'effectue par dissolution dans le minimum d'eau (autant d'eau que d'acide) et addition d'alcool éthylique absolu, à froid. Il précipite lentement de beaux cristaux incolores. L'opération est longue. On a intérêt à purifier l'acide brut par échange ionique : une solution à 3% du produit dans l'eau distillée traverse un lit vertical moyennement basique (Iewatit MIH) de résine (80 cm. de hauteur).

On élimine ainsi les sels d'ammonium sous forme d'ammoniaque. On régénère la résine par NaOH 2,5%. La solution d'acide est concentrée et l'acide recristallisé soit dans l'eau distillée, soit dans un mélange d'eau et d'alcool. On obtient alors de beaux cristaux fins, d'un blanc pur. Point de sublimation : 285°.

L'acide N méthyl α aminoisocaproïque (N. méthylleucine) est préparé selon la méthode décrite par Cook et Cox (30) pour son homologue inférieur.

58 g. d'isovaldéraldéhyde sont ajoutés, à froid, à une solution de 55 g. de pyrosulfite de sodium dans 150 cm³ d'eau. Après 30 minutes, 67 cm³ de méthylamine à 33%, sont ajoutés rapidement, puis, après 30 minutes, 45 g. de K CN pulvérisé. On agite une heure, sépare la phase organique et extrait à l'éther. On sèche, évapore le solvant et distille sous vide le N méthyl α aminoisocapronitrile : Eb.₂₀ 85-87°, n_D^{20} 1,434. Il reste un résidu : le méthylimino bis isocapronitrile.

63 g. de N méthyl α amino isocapronitrile sont ajoutés, en agitant, à 90 g. d'acide sulfurique concentré, à froid. On porte une heure à 100° et après refroidissement on ajoute 70 g. de glace. On chauffe 5 heures à reflux et ajoute 73 g. de soude dans 150 cm³ d'eau. On évapore celle-ci sous vide et extrait au méthanol chaud (4 X 300 cm³) ; on évapore ce dernier et obtient un solide blanc, que l'on lave à l'acétone. La N méthyl leucine est recristallisée dans l'alcool. (N% Tr. 10,6 Calc 9,7).

La N Diméthyl leucine est préparée selon Bowman (39) à partir de leucine que l'on traite en solution aqueuse par un excès de formaldéhyde en présence d'hydrogène, le charbon palladié servant de catalyseur. Quand la quantité théorique d'hydrogène est absorbée, on chauffe le mélange à ébullition, filtre et extrait l'acide aminé à l'eau chaude. Par évaporation, on obtient la diméthyl leucine F. 187 - 188°. On peut la purifier par sublimation.

4) CETONES. -

Nous avons utilisé surtout des cétones du commerce qui ont été soigneusement redistillées, après dessiccation sur SO_4Na_2 . Leurs points d'ébullition sont les suivants :

nonanone : 168 - 170°	p.méthylacétophénone : 99 - 100 (12mm)
cyclohexanone : 155°	benzylméthylcétone : 101 - 102 (15mm)
méthylcyclohexanone (S) : 166 - 167°	propionophénone : 210 - 212°
acétophénone : 85° (13,5mm)	benzophénone : 200° (15mm)

En outre, nous avons préparé au laboratoire les cétones suivantes :

- cyclopentanone : par décarboxylation de l'acide adipique en présence de baryte selon (40) Eb. 128 - 130°
- cycloheptanone : par agrandissement du cycle de la cyclohexanone, selon "Organic Syntheses" (41). Eb. 63 - 64°
- n - diamylcétone (caprone) obtenue à partir du caproate de manganèse, selon Mastagli (42), par pyrogénéation modérée Eb. 12 105 - 106° (Rendement 50%).
- tétralone : préparée selon les deux méthodes suivantes :
 - a) oxydation de la tétraline par l'air et déshydratation du peroxyde obtenu. Eb. 10 125 - 127°,
 - b) cyclisation de l'acide α phénylbutyrique, également selon "Organic Syntheses" (43)

CHAPITRE DEUXIEME

APPAREILLAGE

Deux types d'appareils ont été utilisés :

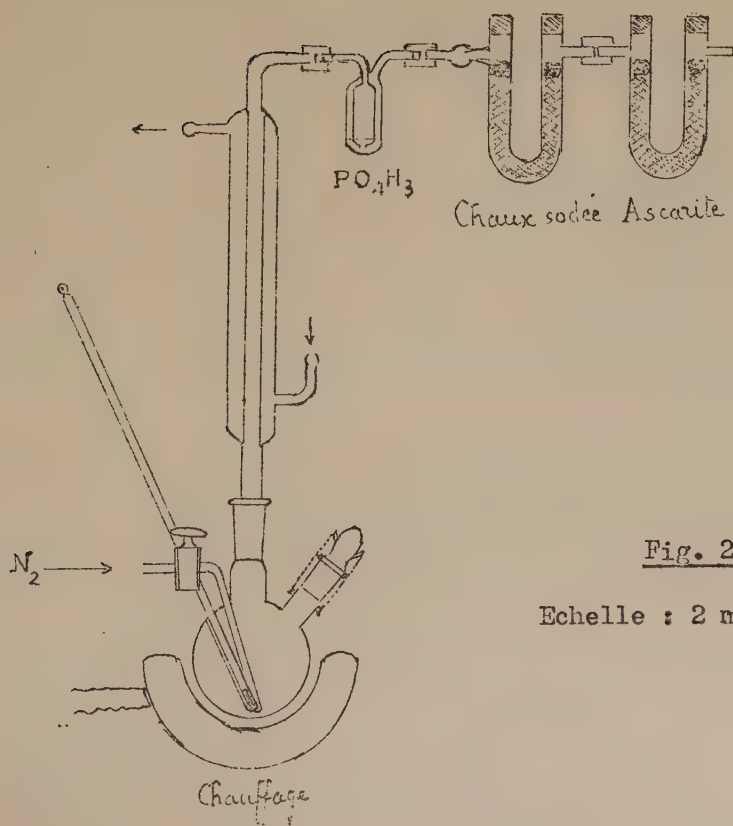
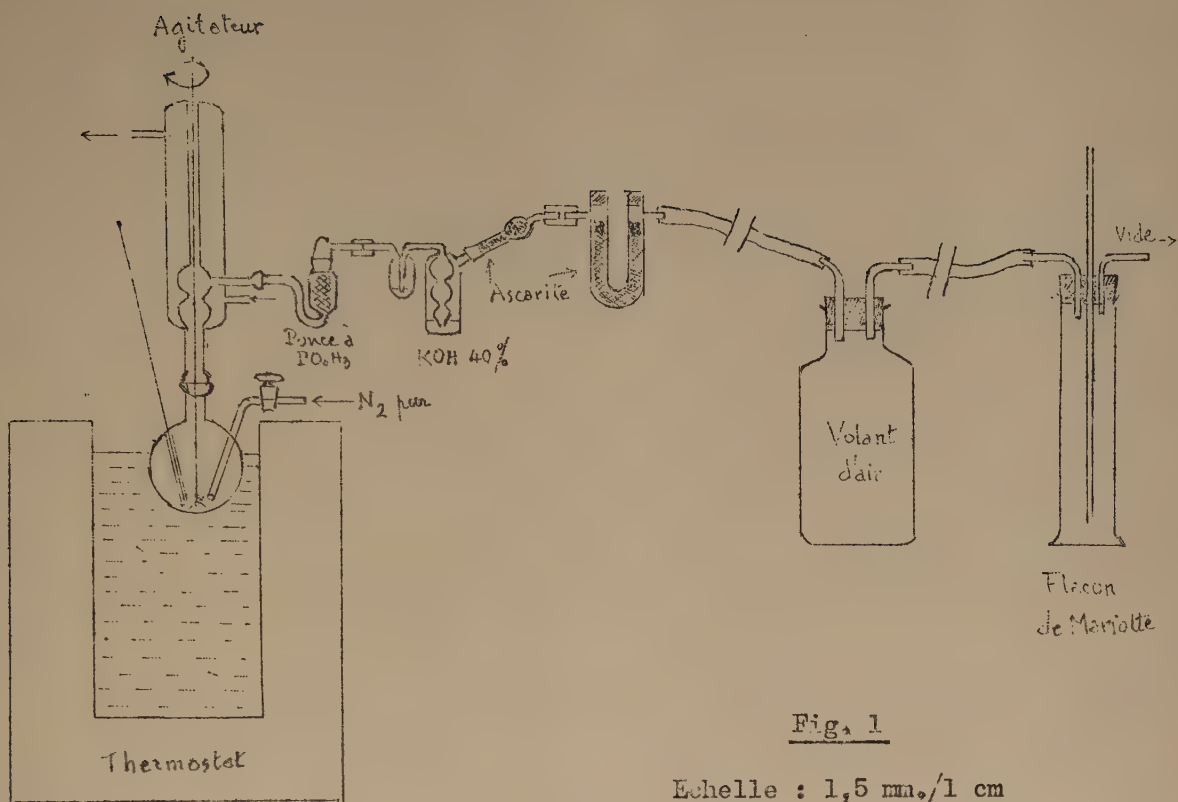
a) Pour la décarboxylation de la leucine en milieu inerte en présence de catalyseurs, nous avons utilisé l'appareil représenté sur la figure I, mais sans thermostat. Primitivement notre appareil était analogue à celui qu'avait utilisé HUBACHER (44) pour l'étude de la décarboxylation des acides aromatiques substitués.

La quantité de leucine étant de l'ordre de 0,2 à 0,4 g. le volume de CO_2 formé n'excédait pas 100 cm³, ce qui autorisait pour l'évaluer l'emploi d'une burette à gaz, sur mercure.

La teneur en CO_2 pouvait être déterminée par absorption sur potasse concentrée, mais la longueur et l'inexactitude de la méthode ne permettant pas de procéder à un balayage de l'appareil à l'azote, nous l'a fait abandonner pour substituer à la burette des absorbeurs solides à chaux sodée et ascarite, en particulier, d'emploi plus commode et précis.

L'appareil comprend ainsi essentiellement : un ballon de 200 cm³ à double col, puits thermométrique et tubulure à robinet pour l'introduction de l'azote. Un réfrigérant vertical court, suivi d'un absorbeur acide pour retenir l'amine éventuellement entraînée.

L'absorption de CO_2 est réalisée avec un premier absorbeur à potasse concentrée, ou, mieux, à chaux sodée et un second absorbeur en U, à ascarite (amiante sodée). Ainsi la vapeur d'eau entraînée hors de l'absorbeur à chaux sodée est quantitativement retenue dans cet absorbeur de sécurité, dont le poids ne varie que de quelques milligrammes au cours de la décarboxylation.



Le chauffage est réalisé à l'aide d'une calotte électrique réglée par transformateur. Les mesures de décarboxylation à température fixe ont été effectuées au moyen d'un thermostat à huile, fixant la température à $\pm 1/2^\circ$, et dans lequel plonge le ballon décrit ci-dessus. Celui-ci est muni en outre, d'un agitateur axial, à joint étanche.

L'appareil fonctionne avec dépression réglable, après les absorbeurs, et sous courant continu d'azote. (fig. 1)
Sous cette forme, il a été surtout utilisé pour la détermination des taux de réaction au sein de la tétraline, de l'alcane ($C_{13} - C_{18}$) et du polyéthylène glycol.

b) Pour l'étude de la décarboxylation des acides aminés dans les cétones, nous avons utilisé un appareil simplifié, dérivé du précédent. Il comprend seulement :

- un ballon de 200 cm³ à fond rond, comportant un puits thermométrique, une tubulure latérale à rodage, un réfrigérant droit à rodage, et une tubulure à robinet pour les barbotages d'azote.

- un compte bulles à PO_4H_3 , relié à deux tubes en U, l'un à chaux sodée, l'autre à ascarite (fig. 2)

Le chauffage est assuré par une calotte électrique avec transformateur, mais il est plus difficile de maintenir la constance de la température, que dans l'appareil selon a) Cependant, ce dispositif permet une détermination suffisante des températures optima de décarboxylation à $\pm 5^\circ$ près.

CHAPITRE TROISIEME

DECARBOXYLATION THERMIQUE DE LA LEUCINE

Mode opératoire :

La masse de leucine par rapport à celle de l'hydrocarbure qui, dans les premiers essais, était de 2%, a été élevée ensuite à 10% environ, proportion conservée pour les différents milieux essayés. Dans leur forme définitive, les essais ont été conduits de la façon suivante :

5 g. de leucine sont mis en suspension dans 40 g. d'hydrocarbure (soit 50 cm³ environ), additionné ou non de catalyseur (peroxyde principalement, à la dose de 2%).

On amène le mélange en 1/4 d'heure environ à la température de réaction, déterminée à $\pm 5^\circ$ près, lors d'essais préliminaires et le maintient à cette température pendant un temps compris entre 4 et 8 h. Il est fréquent de voir la température décroître progressivement de plusieurs dizaines de degrés pendant les premières heures, ce qui est dû à la formation d'isoamylamine.

L'opération est achevée par un lent balayage d'azote.

Les absorbeurs pesés avant et après absorption indiquent le poids de CO₂ libéré, mais il faut quelquefois tenir compte de la formation, dans les parties refroidies de l'appareil, de carbonate d'amine, entre CO₂ et l'isoamylamine formée ; le CO₂ ainsi fixé augmente le taux (apparent) de décarboxylation. Ce "carbonate d'amine" étudié notamment par Hayashi (45) et par Wright (46) aurait pour formule probable $2 R NH_2, CO_2$ ou $RNH - CO_2NH_3 R$. Il tend à se sublimer et à envahir les parties froides de l'appareil, le réfrigérant principalement. Toutefois, à des températures de 70° à 80° il redonne l'amine et CO₂.

Le contenu du ballon à réaction est traité en vue

d'en extraire l'amine sous forme de chlorhydrate, ou de l'isoler, par distillation sous forme libre.

Ce dernier procédé est souvent irréalisable, tout au moins avec les hydrocarbures, le mélange moussant considérablement à la distillation. Le produit réactionnel, filtré au besoin pour en séparer la leucine non transformée, est alors traité 2 h. au bain marie par de l'acide chlorhydrique 3 N. ; la phase aqueuse décantée et évaporée, après traitement au noir animal, donne le chlorhydrate d'isoamylamine brut, qu'on recristallise dans l'acétone. (F. 225°)

Les essais d'orientation n'ont pas été poussés jusqu'à extraction de l'amine, la mesure du CO_2 donnant une indication suffisante sur le choix des milieux favorables à une décarboxylation complète.

Les résultats obtenus dans la tétraline figurent au tableau A1. L'action des peroxydes quoique significative est difficile à préciser, ainsi que les températures optima de décarboxylation. La préparation de la tétraline exempte de peroxydes est très laborieuse et, en outre, il n'a pas toujours été possible de contrôler la température du milieu réactionnel à mieux que 2° près.

Par ailleurs, il semble qu'il faille tenir compte d'un effet possible de paroi, qui pourrait expliquer certaines irrégularités imprévues et importantes des taux de décarboxylation (voir p. 60) Ce phénomène a été étudié par LEEUWEN (47).

Les résultats ainsi obtenus montrent qu'en pratique la leucine peut avantageusement se décarboxyler dans la tétraline, à condition :

- d'utiliser une tétraline commerciale déjà riche en peroxydes et à laquelle on a intérêt à ajouter une solution concentrée de ce même peroxyde jusqu'à une teneur de 1% minimum en peroxyde (dosé par iodométrie).

- de mettre en oeuvre une quantité de leucine au plus égale à 10 ou 15% du poids de la tétraline (rapport moléculaire :

$$\frac{\text{Acide aminé}}{\text{Hydrocarbure}} = 0,1 \text{ à } 0,15)$$

- de porter le mélange à une température supérieure ou égale à 170°, afin d'avoir une vitesse de réaction suffisamment élevée.

Ainsi, à 170°, 10 g. de leucine traités par 50 g. de tétraline en 6 h. se transforment en isoamylamine, avec un rendement supérieur à 90%. Quant à l'isoamylamine isolée sous forme de chlorhydrate, on peut l'obtenir avec un rendement final de 80% de la leucine mise en oeuvre.

En plus des conditions ci-dessus énoncées, on s'assurera de l'homogénéité de la température au moyen d'un dispositif d'agitation. Quant aux effets de paroi, qui dans certains cas sont responsables d'une diminution sensible des vitesses de décarboxylation, tous les autres facteurs étant néanmoins favorables, il semble toujours, selon LEEUWEN, (loc. cit.) qu'ils soient dûs aux "centres acides" subsistant même après un bon rinçage à l'eau, à un nettoyage du ballon au moyen de mélange sulfochromique. Ceci est réalisé par un dernier nettoyage à la potasse alcoolique suivi de rinçages à l'eau. Nous avons observé dans les mêmes conditions un taux de décarboxylation de 14% après nettoyage "acide" et de 73% après nettoyage "basique". Il faut signaler en outre, que cet effet paraît limité dans le temps, l'addition d'un excès de peroxyde en cours d'opération, mais après un temps suffisamment long de décarboxylation (15 h. par exemple) permettant à la décarboxylation de reprendre un cours normal.

Nous avons comparé l'effet du peroxyde de tétraline avec celui du peroxyde de décaline. Ce dernier se montre moins bon catalyseur que le premier, l'efficacité de ces peroxydes étant fonction, en partie du moins, de leur stabilité thermique.

Enfin, nous avons pu constater que les substances susceptibles de détruire les peroxydes ou d'inhiber la formation de radicaux libres, permettaient d'abaisser sensiblement les taux de décarboxylation.

C'est ainsi que le sulfate ferreux qui peut détruire les peroxydes et le bis azoisobutyronitrile qui détruit les radicaux libres, ralentissent sensiblement la décarboxylation de la leucine, les rendements diminuant de 90 à 10 - 25%, dans le même temps.

Résultats obtenus dans d'autres milieux.-

Outre la tétraline, on a utilisé d'autres hydrocarbures choisis pour leur point d'ébullition élevé, leur accessibilité et la variété de leurs structures. Nous les avons cités plus haut (p49)

Le tableau A₂ résume les résultats les plus intéressants et montre que les hydrocarbures saturés, les alcènes et les naphènes (hydroaromatiques), la tétraline mise à part, ne constituent pas, utilisés tels quels des milieux très favorables aux décarboxylations.

Il semble bien qu'une structure aromatique soit nécessaire pour obtenir des taux de décarboxylation intéressants : c'est le cas du dodécylbenzène et de l' α méthyl-naphtalène où les rendements sont très élevés ($\geq 85\%$). Ceci est vraisemblablement dû à une augmentation de la stabilité du peroxyde dans ces milieux et confirme le fait que la tétraline de structure partiellement aromatique est un milieu très favorable.

Autres milieux de décarboxylation. -

Nous avons par ailleurs tenté quelques décarboxylations de la leucine dans des milieux organiques variés (cités p.49) utilisés tels quels ou avec addition de peroxyde.

Certains solvants permettent, sans addition de catalyseur, une décarboxylation poussée : c'est le cas des P.E.G. d'autres ne sont favorables qu'en présence de peroxydes : esters lourds, vératroles.

Le tableau A₂ montre que les taux de décarboxylation les plus élevés ont été obtenus avec les esters d'acides aromatiques, avec le chloronaphtalène et les P.E.G., avec addition de peroxyde de tétraline pour les deux premiers. Il convient cependant de faire des réserves sur l'emploi des esters, étant donné leur réactivité avec les amines qui peuvent être transformées en amides.

Les températures de décarboxylation sont habituellement supérieures à celles trouvées suffisantes pour la tétraline. Elles ne sont données qu'à titre indicatif : on peut en conclure que pour l'ensemble des milieux une température de 170 à 180° permet de réaliser une réaction se faisant à vitesse convenable.

Les décarboxylations réalisées au sein des P.E.G. sont aisées à conduire et leurs produits faciles à traiter : en effet, la masse réactionnelle est aisément distillable, sans formation de mousse, contrairement au cas des hydrocarbures et on peut en extraire directement l'isoamylamine.

Utilisation des cétones comme catalyseurs. -

L'emploi des composés carbonylés a porté sur l'utilisation des cétones en faible quantité par rapport au milieu. Nous avons choisi à dessein les cétones de préférence aux aldéhydes eu égard à leur stabilité vis-à-vis des oxydants et à leur accessibilité pratique.

Quelques essais d'orientation ont porté sur la tétralin et le squalane additionnés de 2,5 à 6% de leurs poids de cétone (tétralone, cyclohexanone, acétophénone). Ils montrent - (tabl. A₃) que l'on peut obtenir des résultats intéressants

avec une faible quantité de cétone, par exemple une quantité stoechiométriquement équivalente à celle de la leucine $\left\{ \frac{\text{Mol. Acide}}{\text{Mol. cétone}} = 1 \right\}$ bien que cela ne constitue plus une quantité "catalytique".

Dans le cas de la tétraline, l'action catalytique des peroxydes, toujours présents à dose minimum de 0,2 à 0,3% s'ajoute certainement à celle de la cétone, pour accélérer la vitesse de réaction. Les P.E.G. en présence de cétones, donnent aussi des taux élevés de décarboxylation. La limite inférieure de la température pour ces réactions est de 160° environ.

Influence de la température sur les taux de réaction.

Cette influence s'observe nettement dans tous les milieux et notamment dans les hydrocarbures mais elle est difficile à évaluer.

Dans la tétraline, à 160°, le taux de décarboxylation est de 3% en 4 h., et à 170° de 10% dans le même temps. (Ces taux sont déterminés à 1/10° près). Dans la tétraline additionnée de 1% de peroxyde, ils sont respectivement de 35,80 et 95% à 150, 160 et 170° pour la même durée.

Au sein du polyéthylène glycol, sans catalyseur, on constate que le taux double, grosso modo, entre 170 et 180°. Il en est de même dans la décaline.

L'influence des peroxydes se manifeste, bien entendu, par un abaissement des températures de décarboxylation commençante, principalement dans le cas des hydrocarbures ; toutefois parmi ceux-ci, la tétraline donne des résultats peu reproductibles car étant donné que même lorsqu'elle est purifiée, elle contient toujours des traces de peroxydes. Elle permet donc, selon les échantillons, d'opérer à des températures de l'ordre de 150°, sur lesquelles une addition ultérieure de peroxyde n'a qu'une minime influence.

Le tableau suivant illustre qualitativement cette influence.

<u>Milieu</u>	<u>Température de décarboxylation commençante</u> <u>($\pm 5^\circ$)</u>	
	avec peroxyde	sans peroxyde
tétraline "pure"	140°	150°
hydrocarbure 240-310°	140°	180°
décaline	160°	190°
dodécylbenzène	150°	180°
N-méthylformanilide	140°	170°

CHAPITRE QUATRIEME

DECARBOXYLATION DES ACIDES AMINES

EN PRESENCE DE CETONES

Cette étude consiste à traiter une certaine quantité d'acide aminé par un excès de cétone, dans l'appareil représenté sur la figure 2. Le CO_2 dégagé est mesuré de la même façon et le produit de réaction traité pour en extraire les amines ainsi que les autres produits éventuellement formés dans la réaction.

Mode opératoire général.

La cétone et l'acide aminé introduits dans le ballon, celui-ci est chauffé de façon à élever la température de 6 à 8° par minute environ. On note la température au moment où le dégagement de CO_2 provoque, du fait de sa combinaison avec la chaux sodée, une élévation de température de celle-ci dans l'absorbeur n° 1, ce qui coïncide habituellement avec une effervescence du produit en réaction. On stabilise alors la température à 10° environ au dessus de ce point et poursuit la décarboxylation pendant un temps compris entre 4 et 6 h. On procède avant la fin de l'opération à un lent balayage d'azote (1 bulle par seconde), pendant une heure environ, pour entraîner le CO_2 .

Après refroidissement, les absorbeurs sont pesés. Le contenu du ballon est traité de la façon suivante :

S'il reste de l'acide non transformé, (non dissous) on filtre le produit de réaction sur verre fritté et lave l'acide aminé insoluble avec de l'éther pour en extraire l'amine et la base de Schiff formées.

Le filtrat est immédiatement traité par un excès, calculé, de ClH à 10%, soit au bain-marie pendant 6 h., en

agitant fréquemment, ou pendant une nuit, soit pour les substances susceptibles de se résinifier à température ordinaire pendant 4 à 5 h., avec agitation mécanique. Dans le premier cas, l'éther s'évapore.

L'hydrolyse achevée, le mélange est décanté. On sépare le chlorhydrate d'amine en solution aqueuse de la cétone récupérable en presque totalité. On peut faire une extraction à l'éther pour séparer complètement le chlorhydrate de la cétone. La solution aqueuse de chlorhydrate est chauffée au bain marie, l'excès de ClH est chassé par évaporations répétées, et reprises à l'eau, la solution décolorée par le noir animal ou une terre décolorante, filtrée et évaporée à sec.

Le chlorhydrate est recristallisé par dissolution dans le minimum d'eau et précipitation par l'acétone ou, exceptionnellement, par l'alcool.

Dans les cas de transamination, on peut traiter le produit brut de décarboxylation par distillation modérée, de façon à recueillir la cétone formée, dans les fractions de tête.

Cette cétone est reconnue sous forme de dinitrophénylhydrazone. Après quoi, le produit de réaction est hydrolysé, comme plus haut. Les amines de décarboxylation sont reconnues par les points de fusion de leurs chlorhydrate, picrate et phényl thiourée.

Dans quelques cas, nous avons procédé à la distillation du produit brut de réaction en vue d'isoler la base de Schiff formée, en principe, lors de la décarboxylation. En effet, on ne peut isoler du mélange réactionnel l'amine libre par simple distillation, l'hydrolyse étant toujours nécessaire pour libérer l'amine de sa combinaison avec la cétone. Ce mode opératoire peut présenter des variantes, en fonction de la nature des produits formés.

1.1 Décarboxylation de la leucine dans différentes cétones.

Nous décrivons comme exemple la décarboxylation de cet acide dans la diamylcétone. 6 g. de leucine (0,045 mol.) sont mis en suspension dans 25 g. (0,14 mol) de diamylcétone (rapport mol. 0,32). La température est réglée de façon à s'élever de 5 à 6° par minute. On la stabilise à 155°, soit à une dizaine de degrés au dessus de la température de début de décarboxylation, une correction d'émergence étant faite. Bien que l'on s'efforce de la maintenir constante à $\pm 2^\circ$, en règle générale, cette température décroît, du fait de la formation de produits volatils, de quelques degrés à plusieurs dizaines de degrés, selon les cas.

Après 4 h. de chauffage on balaye avec un lent courant d'azote pendant une heure. Après quoi, on laisse refroidir l'appareil et pèse les absorbeurs. Le poids de CO_2 est de 1,43 g. La théorie laisse prévoir un poids de 2,02 g. Le taux de décarboxylation est ainsi de 71%. (1 g. de leucine correspond à 0,335 g. de CO_2 et 0,665 g. d'isoamylamine).

Le produit de réaction est essoré sur verre fritté car dans ce cas, il reste de l'acide aminé non transformé, généralement insoluble dans les cétones. On lave ensuite la leucine avec un minimum d'éther, dans lequel elle est peu soluble. La leucine ainsi récupérée correspond à quelques % près, au déficit du taux de décarboxylation. Ainsi dans l'essai présent, nous récupérons 1,70 g. de leucine non transformée qui représente 28% de l'acide mis en oeuvre. Le bilan se complète donc à : $71 + 28 = 99\%$ de la leucine.

La phase liquide est alors hydrolysée au bain-marie bouillant par un excès d'acide chlorhydrique 3 N pendant 6 h. avec fréquentes agitations. Après refroidissement, on décante en solubilisant au besoin la caprone dans l'éther pour faciliter la séparation et on procède à deux extractions à l'eau sur la couche organique.

La diamylcétone décantée est aisément récupérable par distillation. Les extraits aqueux et le chlorhydrate réunis sont évaporés à sec, repris à l'eau pour éliminer l'acide au bain marie, traités par le noir animal pour décolorer. On dissout le produit sec plus ou moins cristallisé dans le minimum d'eau bouillante d'où on le précipite à froid par addition d'acétone. On essore sur verre fritté et récupère dans les eaux mères une quantité supplémentaire de chlorhydrate d'amine. Séché à l'étuve, il pèse 2,8 g. (Th. 4,1 g) soit un rendement de 69% par rapport à la leucine transformée. Il reste 1,1 g. de résidu huileux dans les eaux mères cétoniques.

Le chlorhydrate, en cristaux blancs, recristallisé dans le mélange alcool éther, a un point de fusion instantané de 220°. Teneur en Cl % Tr. 29,4 - Calc. 29,5. On peut en libérer l'isoamylamine par la potasse à 10%, extraire à l'éther l'amine libre, la sécher sur potasse solide et évaporer le solvant. L'amine bout à 91° - 92°, n_{20}^D 1,413, d_{40}^{20} 0,760. On en prépare le picrate (F. inst. 134°), la phénylthiourée (F. 104°), l'oxalate (F. 143°), ce qui l'identifie sans ambiguïté.

Ce mode opératoire s'applique à la décarboxylation de la leucine dans les cétones suivantes : diméthyl 2.6 heptanone, cyclopentanone, cyclohexanone, cycloheptanone, méthylcyclohexanone, camphre, acétophénone, p. méthylacétophénone, benzylméthylcétone, benzophénone (voir tableau B₁).

Ce tableau donne pour chaque acide aminé décomposé dans une cétone déterminée, le rapport moléculaire des réactants, la température optima (à $\pm 5^\circ$ près) ainsi que le taux moyen de décarboxylation, pour un temps donné, tel qu'il résulte de plusieurs essais : ce taux est donné à $\pm 3\%$ près.

1.2. Décarboxylation de la leucine en présence de quantités variables d'acétophénone.

Nous avons procédé à des déterminations de taux de réaction dans l'acétophénone, en fonction du rapport moléculaire acide aminé acétophénone.

On constate une augmentation régulière de ce taux quand le rapport diminue, entre 1 et 0,20 par exemple.

En 5 h. les taux de décarboxylation ont été de :

	70	77	82	88	97	99%
RAPPORT MOL.	1	0,61	0,46	0,30	0,23	0,20

Ily a donc augmentation assez régulière du taux en fonction du rapport moléculaire des constituants.

Pratiquement, l'essai avec un rapport de 1 est irréalisable, le contact de quantités égales d'acétophénone et d'acide ne permettant pas une réaction dans des conditions normales. Nous avons donc dilué le mélange dans un milieu inerte, le squalane, dont l'influence reste faible dans ce cas, surtout à la température de 150°.

1.3. Isolement de la base de SCHIFF formée lors de la décarboxylation de la leucine en présence d'acétophénone

Trois essais ont été conduits sur des quantités de leucine comprises en 10 et 20 g. au sein de 80 à 100 g. d'acétophénone.

Lorsqu'une quantité de CO₂ de l'ordre de 99% de la théorie est obtenue, l'essai est arrêté et l'on distille le produit brut de réaction.

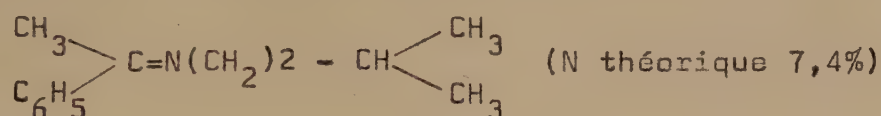
On obtient ainsi :

- quelques cm³ de têtes passant de 90 à 140° (sous 760 mm) composés d'eau et d'isoamylamine (Fraction I). L'eau provient de la formation de la base de SCHIFF.

- la majeure partie de l'acétophénone distillant de 85 à 110° (sous 14 mm) (Fraction 2),

- un mélange d'acétophénone et base de Schiff passant de 120 à 175° (sous 14 mm) (Fraction 3),

- un produit visqueux passant de 180 à 200° (sous 14 mm) puis de 160 à 200° (sous 1 mm) à légère odeur d'acétophénone dominée par l'odeur écoeurante des dérivés azotés. Des dosages de N sur ce produit donnent des chiffres très inconstants, diminuant de 4,3 à 1,2 au cours des mesures, et nettement inférieurs au % théorique d'azote correspondant à la structure de la base de Schiff probable :



Par ailleurs, on isole dans le résidu de distillation un produit jaune clair, bien cristallisé, F. 148°, ne contenant pas d'azote, dont nous n'avons pas étudié la structure. Cet essai d'isolement de la base de Schiff à l'état pur se solda donc par un échec, dû à la complexité du mélange, à la relative instabilité de la base et aussi à des moyens de séparation insuffisants.

Par ailleurs nous avons hydrolysé à froid une certaine quantité du produit brut de réaction, ce qui nous a donné, sous forme de chlorhydrate, 85% de la totalité de l'isoamylamine formée. Le résidu ne s'est pas hydrolysé dans les conditions de l'essai ; il a été distillé, donnant comme ci-dessus :

- de l'acétophénone presque pure (75% de la cétone totale)

- un résidu représentant 10% du produit brut, avec une teneur de 2,9% en azote et composé pour 3/5 d'acétophénone et pour 2/5 d'une fraction riche en azote correspondant d'après le dosage acidimétrique par ClO_4H à la base de Schiff ci-dessus. (E_1 95 - 195°).

Le bilan en amine se monte alors à près de 99% de la totalité de l'amine formée.

20 g. de leucine décarboxylée au taux de 95% correspondent à 12,6 g d'isoamylamine théoriquement formée. L'hydrolyse a donné 10,6 g. d'isoamylamine, sous forme de chlorhydrate. Le résidu (9,6 g.) titrait 2,9% de N, équivalent à 1,8 g. d'amine, soit un total de $10,6 + 1,8 = 12,4$ g d'amine, soit près de 99% du rendement pratique.

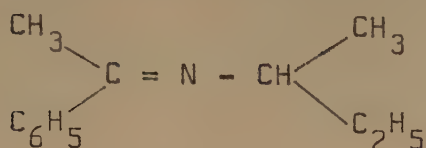
Ainsi la décarboxylation en présence de cétone aboutit à la formation de la base de Schiff, vraisemblablement en équilibre avec l'acétophénone et difficilement séparable d'une part d'avec elle et d'autre part d'avec les produits de condensation de P.M. supérieur à celui de la base et issus de réaction secondaires.

On aboutit à un mélange analogue mais plus aisé à séparer quand on condense l'acétophénone et une amine primaire aliphatique, à chaud, en présence d'un catalyseur ($\text{Cl}_2 \text{ Zn}$ - complexe $\text{Cl}_2 \text{ Zn-amine}$).

Ainsi 0,30 mol. d'acétophénone et 0,5 mol. de butylamine secondaire condensées sous pression à 140°, pendant 24 h., en présence de 0,5 g. de complexe ont donné par redistillation sous vide 15 g. de la base correspondante souillée d'acétophénone (Rt. 25%)

Par redistillation soignée de cette base brute on obtient un liquide jaune clair dont l'odeur devient assez rapidement écoeurante. Eb.₁₂ 110-112°. P.M. équivalent

Tr. 179, Calc. 175, répondant à la formule :



2. DECARBOXYLATION DANS DIFFÉRENTES CÉTONES DE DIVERS ACIDES : isovaline, α phénylalanine, aminocyclohexane carboxylique.

2: 1 L'ISOVALINE

décarboxylée dans l'acétophénone donne avec un rendement de 50% l'α phényléthylamine. On isole celle-ci sous forme d'un chlorhydrate (Rdt. 75%) qui recristallisé dans l'acétone se présente en cristaux blancs (F. inst. 158°, Cl % Tr. 22,6 - Calc. 22,5) L'α phényléthylamine est libérée de son chlorhydrate par alcalinisation, extraction à l'éther et évaporation de ce dernier. On en prépare le picrate, F. 189°, l'oxalate, F inst. : 235°, la benzamide, F : 120° et la phénylthiourée, F : 106°, tous dérivés décrits dans la littérature.

S'il s'était formé une appréciable quantité de l'amine normale (α méthyl propylamine) nous aurions obtenu un mélange des chlorhydrates d'amine dont le point de fusion aurait été sensiblement abaissé par rapport à celui que nous avons trouvé, lequel correspond bien à celui de l'α phényléthylamine. En outre le chlorhydrate d'α méthyl propylamine a une teneur en chlore bien plus élevée que celle du chlorhydrate d'α phényléthylamine : 32,4 au lieu de 22,6%. Enfin les dérivés cristallisés de l'α méthylpropylamine ont les points de fusion suivants : picrate 139°, phénylthiourée 101°.

Il se forme en même temps, la cétone issue de la transamination : la méthyléthylcétone (butanone). Celle-ci est isolable du produit brut de réaction par distillation sous pression normale. La solution alcoolique de cette cétone

réagit avec la dinitrophénylhydrazine phosphorique, en donnant la dinitrophénylhydrazone F. 117°, séparable par recristallisations successives dans un mélange de dioxanne et d'alcool de celle de l'acétophénone (F. 250°) avec laquelle elle est mélangée.

Traitée par la p. méthylacétophénone, l'isovaline se décarboxyle au taux de 32%, en donnant la p. méthyl α phényléthylamine (Chlorhydrate F. 161°, Cl. % Tr. 20,8 - Calc. 20,7 - Picrate F. 199° - Phénylthiourée F. 120°). A notre connaissance les dérivés cristallisés de cette amine n'avaient pas encore été signalés.

Décarboxylée dans la propionophénone, l'isovaline donne avec un taux de 30% environ, l' α phénylpropylamine, recristallisable dans le mélange éther-alcool, en cristaux blancs (F inst. 189°) La cétone de transamination est toujours la butanone (DNPH. F. 117°)

Dans la benzophénone l'isovaline donne au taux de 35%, la diphenyl II méthylamine (Chlorhydrate F. 270°, Cl% Tr. 16,3 - Calc. 16,6) - Picrate F. 205° - Phénylthiourée F. 185°). La butanone est reconnue comme cétone de transamination (DNPH., F. 116°).

Traitée par la diméthyl 2.6. heptanone 4, l'isovaline se décarboxyle très faiblement (4%) en diméthyl 2.6. heptylamine 4 (Chlorhydrate F. 245°).

Dans la cyclohexanone, l'isovaline se décarboxyle au taux de 20% et produit, avec de la butanone la cyclohexylamine, dont le chlorhydrate fond à 207°.

Traitée par la méthylcyclohexanone (mélange des isomères 2, 3 et 4) l'isovaline se décarboxyle, au taux de 37% en un mélange de méthyl cyclohexylamines (chlorhydrate, F 180°, peu net).

2.2. L' α PHENYL ALANINE se décarboxyle rapidement, au taux de 80% au sein de l'acétophénone en donnant l' α phényléthylamine, Chlorhydrate F. 158° (Rdt 75%) Picrate F. 189°.

Décarboxylée au sein de la propiophénone au taux de 90% l' α phénylalanine donne un mélange d' α phényléthylamine et d' α phénylpropylamine : 9 g. d'acide ont donné 8,3 g. de chlorhydrates bruts dont la séparation est malaisée. Seul le chlorhydrate de phényléthylamine, qui prédomine, est facile à isoler : Cl% Tr. 22,5 - Calc. 22,5, F. 150°. On libère l'amine correspondante, qui, à 15° a un indice $n_D = 1,527$ (Th. 1,529) et donne une phénylthiourée (F. 112°) et une benzamide (F. 113°). Ce n'est que dans les eaux mères cétoniques du chlorhydrate de cette amine que l'on reconnaît le chlorhydrate de l' α phényl propylamine dont le point de fusion peu net est voisin de 180°. (Th. 187°). La phényl thiourée a été préparée, impure, F. 115° peu net (Th. 126°)

Seule une détermination spectrométrique a permis de reconnaître dans ce mélange 60% de l'amine normale et 40% de l'amine de transamination (voir p.40)

En présence de p. méthylacétophénone l' α phényl alanine se décarboxyle en α phényléthylamine, au taux de 96% (Chlorhydrate, F 155-156°), Cl% Tr. 22,5 - Calc. 22,5) et en p. méthyl α phényléthylamine, dont le chlorhydrate, séparé de la solution cétonique contenant surtout le premier, est difficile à recristalliser F. 158° (peu net) Th. 162°).

Dans la benzylméthylcétone, l' α phényl alanine subit une décarboxylation très rapide, au taux de 98% minimum (la réaction commence dès 80°).

8 g. d' α phénylalanine donnent 7 g. de chlorhydrates dont on sépare aisément l' α phényléthylamine (Chlorhydrate F. 158° ; Cl% Tr. 22,5 - Calc. 22,5 - Picrate F. 189° - Phénylthiourée F. 106°). Le chlorhydrate d'amino-2 phényl -3 propane est séparé du premier par cristallisation fractionnée dans l'acétone, et a un point de fusion de 147°.

Dans la cyclohexanone, l' α phénylalanine se décarboxyle, à partir de 80°. En opérant à 110° la réaction est achevée en 4 h. (taux : 100%) et l'on obtient l' α phényléthylamine et la cyclohexylamine. Sous forme de chlorhydrates ces deux cétones se séparent, laborieusement, en solution dans l'acétone ; le premier s'obtient facilement pur du fait de sa prédominance (F. 156°). Le second a un point de fusion peu net, à 200° environ (Th. 207°).

En présence de nonanone (diméthyl 2-6 heptanone 4) l' α phénylalanine se décarboxyle beaucoup moins facilement que dans la cyclohexanone ou la benzylméthylcétone ; 7 g. d'acide donnent à 165° (taux 72%) 4,5 g. de chlorhydrates composés surtout d' α phényléthylamine (F. 156°) avec de très faibles quantités de diméthyl 2-6 heptylamine 4, de F. supérieur à 200°, très peu net (Th. 246°)

2.3 L'acide amino 1 cyclohexane carboxylique donne dans l'acétophénone, à un taux de 60% l' α phényléthylamine (Chlorhydrate F. 154° obtenu avec un Rdt. de 55%). L'acide non transformé est récupéré.

En présence de cyclohexanone, cet acide se décarboxyle faiblement en donnant au taux de 10% en 5 h., la cyclohexylamine, reconnue à son chlorhydrate (F. 207°).

Au sein de la nonanone, sa décarboxylation est également très faible mais permet cependant de reconnaître la diméthyl 2.6. heptylamine 4 à son chlorhydrate (F. 243°).

3. DECARBOXYLATION DANS L'ACETOPHENONE DE DIVERS ACIDES AMINES

Nous avons examiné le comportement dans l'acétophénone des différents types d'acides aminés suivants :

aliphatiques primaires : leucine, valine, acide

α aminoisobutyrique, isovaline, norvaline, thréonine, méthionine et lysine.

alcoylés et arylés sur l'azote : N méthyl α amino isocaproïque. N phénylaminoacétique, proline,

à groupe phényle en α ou β : acide α amino α phényl acétique, α phényl et β phénylalanine, tyrosine.

à noyau hétérocyclique : tryptophane.

à cycle saturé : amino I cyclopentane et cyclohexane carboxyliques.

3.1. Acides aliphatiques.

Les cas de la LEUCINE et de l'ISOVALINE ont été examinés précédemment (p.66 et 72).

ACIDE α AMINO-ISOBUTYRIQUE.

10 g. d'acide pur sont décarboxylés dans 50 cm³ d'acétophénone pendant 8 h. La réaction est lente et l'acide se sublime en partie, en même temps qu'il se dépose une substance blanche, d'allure cirreuse, à forte odeur ammoniacale. Son poids moléculaire équivalent (déterminé par dosage en milieu acétique au moyen de ClO_4H 0,1 N) est de 75. Cette substance se sublime totalement à l'air libre, à température ordinaire.

On en recueille de 2 à 3 g. selon les essais. S'il s'agissait de "carbonate d'amine", on aurait dans le cas de l'isopropylamine un P.M. équivalent de 164 et pour l' α phényléthylamine de 286. Par traitement à HCl , CO_2 se dégage et le résidu, liquide, évaporé à sec, donne une substance blanche dont le point de sublimation est d'environ 340°, titrant 68% de Cl . Ceci correspond à la composition de NH_4Cl ($\text{Cl}\%$: 67,5) Il s'est donc formé de l'ammoniac au cours de la réaction.

Par ailleurs, l'amine de décarboxylation est isolée sous forme de chlorhydrate, en cristaux blancs. F. inst. 146-148°. Le chlorhydrate d'isopropylamine ayant un point

de fusion compris entre 140 et 150° selon les auteurs, il convenait de vérifier s'il s'agissait bien de lui ou du chlorhydrate de l' α phényléthylamine que l'on pouvait obtenir par transamination.

Le taux de Cl en est de 22,5% (TR. pour l'isopropylamine 37, 3% pour l' α phényléthylamine : 22,5%) Après libération de l'amine, le benzamide formé fond à 120°, l'oxalate à 136° le picrate à 190°, la phénylthiourée à 105°. Il s'agit donc de l' α phényléthylamine. L'acétone formée est reconnue dans les têtes de distillation du produit brut : sa dinitrophénylhydrazone fond à 128°.

Le taux de décarboxylation étant de 45% au minimum on retrouve 5 g. environ d'acide non transformé. On tient évidemment compte du CO₂ fixé dans la substance sublimée, qui en contient de 20 à 30%, lequel peut s'ajouter à celui qui a été fixé par les absorbeurs. Cette substance est sans doute un mélange de carbonate et carbamate d'ammonium.

NORVALINE

Sa décarboxylation se fait à un taux élevé (80%) et donne la butylamine.

10 g. de norvaline au sein de 50 g. d'acétophénone donnent 6 g. de chlorhydrate de butylamine (Rdt 60%) d'où l'on retire un produit pur en cristaux blancs, F. 194°

VALINE

10 g. de valine décarboxylée dans 40 g. d'acétophénone donnent, avec un taux de plus de 80% en 6h. l'isobutylamine. On isole celle-ci sous forme de chlorhydrate (R^t 70%), recristallisable en aiguilles F. 177 - 178° (très hygroscopique) Picrate F. 151°.

THREONINE

La thréonine se décarboxyle quantitativement en

isopropanolamine, donnant un chlorhydrate sirupeux, difficile à cristalliser.

6 g. de thréonine dans 40 cm³ d'acétophénone donnent ainsi 5,3 g. de chlorhydrate d'amiho 1 propanol 2, Rdt. 90%. (F. 70°)

METHIONINE

10 g. de méthionine sont décarboxylés dans 40 g. d'acétophénone en 3h.30 à 125°, au taux de 100%. On isole 9 g. de chlorhydrate de méthylthio 3 amino 4 propane (Rdt. 90%) recristallisé dans l'acétone, ce sel fond à 132°.

LYSINE

La lysine se présente sous forme de chlorhydrate. On la décarboxyle en présence de baryte anhydre pour introduire le minimum d'eau dans le système et libérer extemporanément l'acide aminé. On traite ainsi 10 g. de chlorhydrate de lysine par 5 g. d'oxyde de baryum pulvérulent, en présence de 50 cm³ d'acétophénone.

La décarboxylation limitée à 4 h. se produit à faible taux (6%). Elle donne la cadavérine. On en isole le chlorhydrate, F inst. 225° (% Cl Tr. 37,0 - Calc. 40,5)

3.2 Acides alcoylés et arylés sur l'azote.

L'ACIDE N METHYL α AMINOISOCAPROIQUE traité par l'acétophénone se décarboxyle à un taux de 92% en 2 h. en donnant la N méthylisoamylamine, recristallisable, sous forme de chlorhydrate F. inst. 180°

L'ACIDE N PHENYL α AMINOACETIQUE (N phényl glycine) est décarboxylé au taux de 100% en 3 h., en donnant la phénylméthylamine (N méthylaniline) isolée sous forme de chlorhydrate (Rdt. 30 %) F. 118 - 119° (Th. 121°), assez peu stable à la lumière.

LA PROLINE qui présente un groupe aminé secondaire intracyclique, se décarboxyle à 120° , à un taux de 70% en pyrrolidine, qui s'altère rapidement dans les conditions de l'essai ; aussi pratique-t-on l'hydrolyse à froid. On isole du chlorhydrate avec un mauvais rendement, la base libre, dont le picrate, difficile à cristalliser, a une point de fusion 110° (environ).

Le chlorhydrate de pyrrolidine n'a pu être isolé à un état de suffisante pureté pour en déterminer le P.F.

3.3. Acides comportant un groupe phényle en α ou β .

Le cas de l' α PH NYLALANINE a été précédemment étudié (p. 74)

La β PHENYLALANINE se décarboxyle rapidement, et 8 g. d'acide aminé dans 40 g. d'acétophénone se transforment en 6,2 g. de chlorhydrate de β phényléthylamine (R^t 81%) recristallisé dans l'acétone, a un point de fusion de 215° .

L'ACIDE α AMINO α PHENYLACETIQUE se décarboxyle à 135° , totalement, en donnant la benzylamine, sous forme de chlorhydrate. Poids 7,3 g., à partir de 8 g. d'acide (Rdt 95%). F. inst. 250° .

LA TYROSINE est décarboxylée en tyranine E_{38} au taux ; de 80%, en 4 h., le chlorhydrate est obtenu avec un rendement de 80% (par rapport à l'amine formée) et a un point de fusion de 256° . La tyramine est libérée du chlorhydrate par neutralisation avec une quantité calculée de soude, sans extraire à l'éther. Purifiée dans l'alcool F. 162° la tyramine donne un picrate, F. 204° .

3. 4 Acides aminés hétérocycliques

LE TRYPTOPHANE se décarboxyle totalement en tryptamine

([β amino éthyl] 3 indole). L'hydrolyse du produit de réaction doit se faire à froid car la substance devient rapidement foncée, si l'on chauffe. On isole le chlorhydrate avec un Rdt. de 50%.

L'amine libre est fragile. On peut en préparer le chlorhydrate en la faisant réagir avec une solution de H Cl dans l'éther : on obtient un solide cristallisé, chamois, F. 244 - 246°, recristallisable dans le mélange alcool benzène, en cristaux blancs, F. 246° On en prépare le picrate, F. 242°.

3.5 Acides à cycles saturés

L'ACIDE AMINO 1 CYCLOPENTANE CARBOXYLIQUE se décarboxyle au taux de 50%, en 4 h. L'acide non transformé est complètement récupéré par filtration. On obtient l' α phényléthylamine (50% du poids de l'acide, sous forme de chlorhydrate Rdt. 50%, F. 158°) et la cyclopentanone, identifiée par sa D.N.P.H., F. 143°

3.6. Acide aminé dialcoyle à l'azote.

Nous avons vu que cette décarboxylation ne se produisait pas dans le cas de la DIMETHYL LEUCINE : 5 g. d'acide dans 30 g. d'acétophénone ne donnent aucun dégagement de CO₂, même en 3 h.

4. DECARBOXYLATION DES ACIDES AMINES EN PRESENCE D'ANISALDEHYDE.

LEUCINE - 10 g. de leucine traitées à 130° par 40 g. d'anisaldéhyde ont subi une décarboxylation quantitative en 4 h. 30. L'isoamylamine est obtenue avec un rendement de 80% sous forme de chlorhydrate (F. inst. 220°)

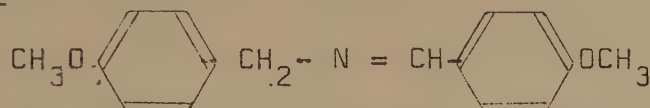
ISOVALINE 10 g. d'isovaline se décarboxylent à 120° en 4 h., dans l'anisaldéhyde, avec un rendement théorique. Il y a formation de p. méthoxybenzylamine (anisylamine) reconnue par son chlorhydrate (F. inst. 250°) et son picrate (F. 185°).

Taux de Cl% Tr. 21,4 - Calc. 21. La butanone est isolée du produit brut de réaction et reconnue par sa D.N.P.H. (F. 114°)

Au cours d'un essai, nous avons isolé par distillation une substance huileuse, jaune pâle, Eb₁₂ 225 - 227°, ayant un P.M. de 260 environ et contenant 5,6% de N.

Il s'agit vraisemblablement de la base de Schiff formée entre l'anisylamine et l'anisaldéhyde - Formule brute :

$C_{16}H_{17}O_2N = 255$ (N% : 5,5) :



Par ailleurs, on isole du produit de décarboxylation après hydrolyse, une substance cristalline, exempte d'azote fondant à 110° ; P.M. 265, environ.* Indice de méthoxyle 22,83 (Th. 22,8). Il s'agit de l'anisoïne,



produit de condensation de l'anisaldéhyde sur lui-même, pendant la décarboxylation ou après, en présence de H Cl. Elle donne une D.N.P.H. (F. 160°, peu net, non signalé dans la littérature).

:	:	<u>R. Mol</u>	<u>Temp°e</u>	<u>Durée</u>	<u>Taux</u>	:
:	:	:	:	:	%	:
: Leucine	:	0,27	130	4 h.	100	: Décarboxylation normale en isoamylamine
:	:	:	:	:	:	:
: Isovaline	:	0,23	120	4 h.	100	: Décarboxylation avec transamination en anisylamine
:	:	:	:	:	:	:

* Déterminé par cryoscopie dans le benzène.

A N N E X E I. - Détermination par spectrométrie R.M.N. de la composition d'un mélange de chlorhydrates d'amines.

Le mélange des chlorhydrates d'amines obtenu après décarboxylation de l' α phénylalanine a été analysé par spectrométrie de résonance magnétique nucléaire.

Les échantillons examinés sont dissous dans $CDCl_3$, le tétraméthylsilane servant de repère.

Trois spectres ont été ainsi enregistrés :

1) Celui de $C_6H_5 - \underset{\substack{| \\ NH_2}}{CH} - CH_3$ (fig. 4) qui comporte un signal double à 1,5 - 1,7 ppm (par rapport au T.M.S.), dû aux protons du groupement CH_3 , et un signal quadruple à 4,2 - 4,6 ppm. correspondant au groupe $- \underset{|}{CH} -$.

2) Celui de $C_6H_5 - \underset{\substack{| \\ NH_2}}{CH} - CH_2 - CH_3$ (fig. 5) qui comporte 3 groupes de signaux :

- un triplet, placé entre 0,6 et 0,9 ppm et correspondant au CH_3 ,
- un groupe complexe de signaux, centré vers 2 ppm, correspondant au $- CH_2 -$ et un triplet centré entre 4, et 4,2 ppm correspondant au groupe $- \underset{|}{CH} -$.

On note en outre la présence dans ce spectre des signaux correspondant aux protons aromatiques et à ceux du groupe NH_3^+

3) Le mélange présumé des chlorhydrates d'amines (fig. 3) montre un signal triple de 0,6 à 0,9 ppm, correspondant au méthyle du groupe $CH_3 - CH_2 -$ appartenant à l' α phénylpropylamine, un signal double de 1,5 à 1,7 ppm, dû au méthyle du groupe $CH_3 - \underset{|}{CH} -$ de l' α phényléthylamine.

La surface intégrée montre que ce mélange est formé de 60% d' α phényléthylamine et de 40% d' α phénylpropylamine.

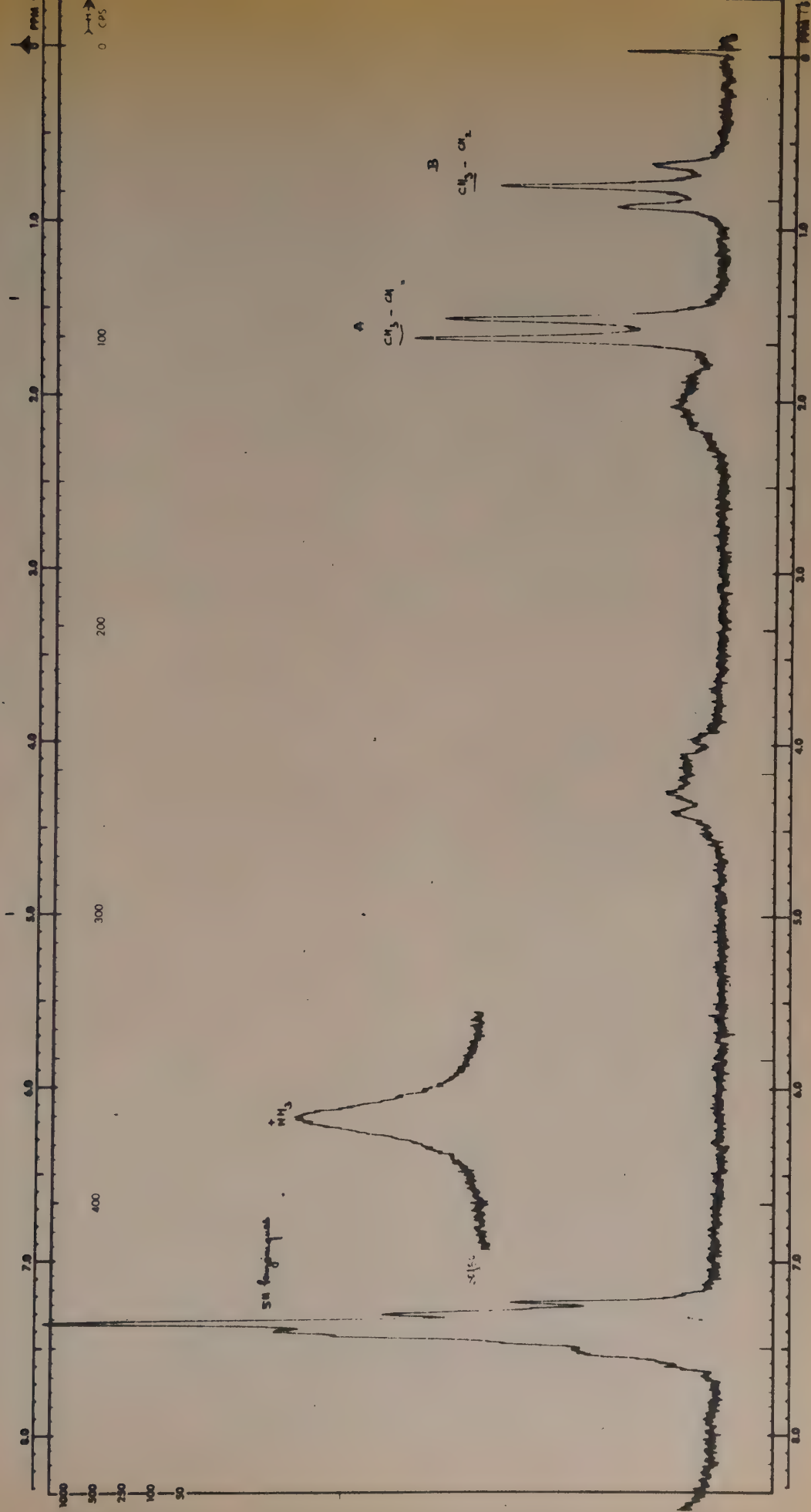


Fig. 3

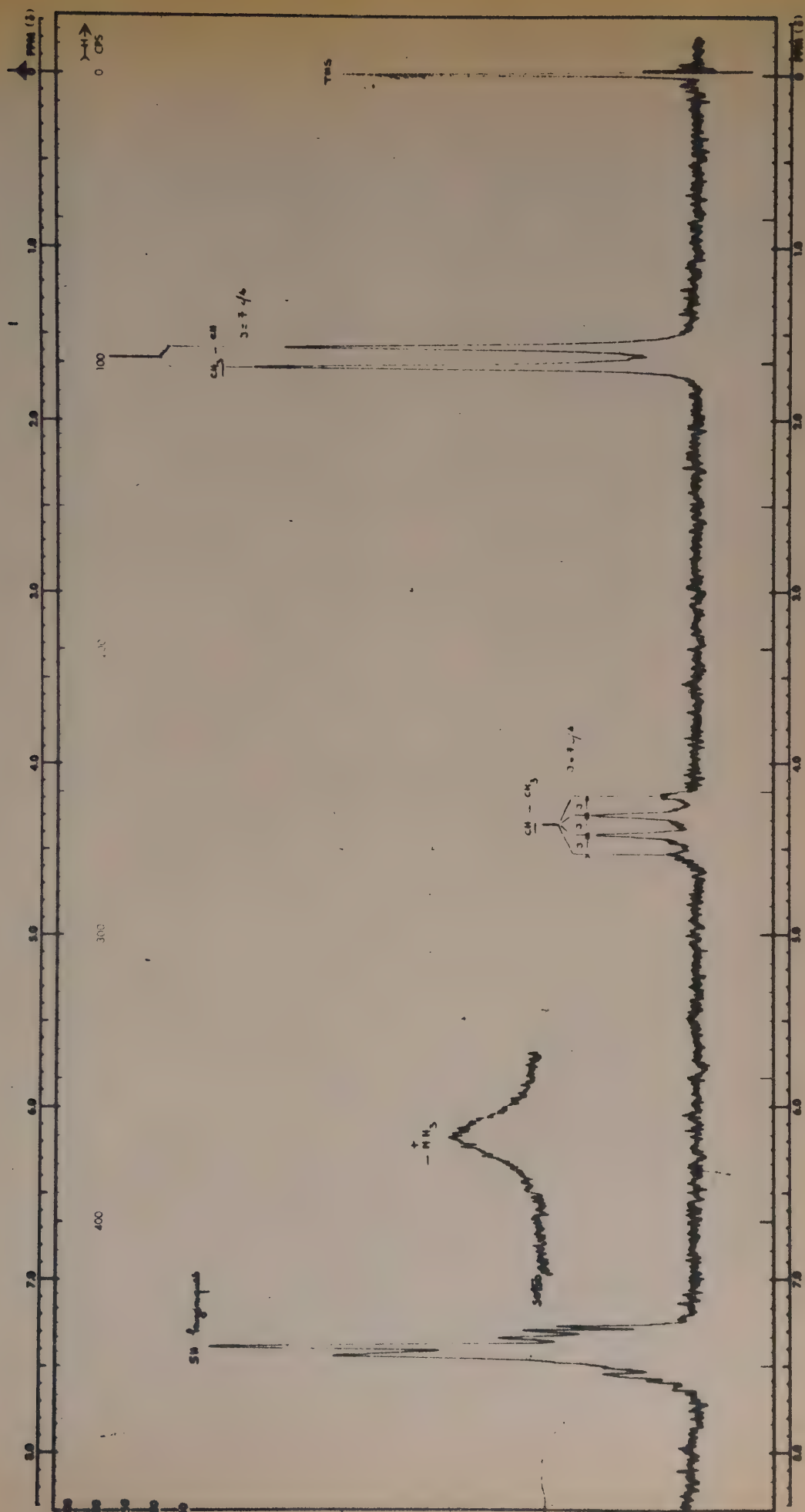


Fig. 4

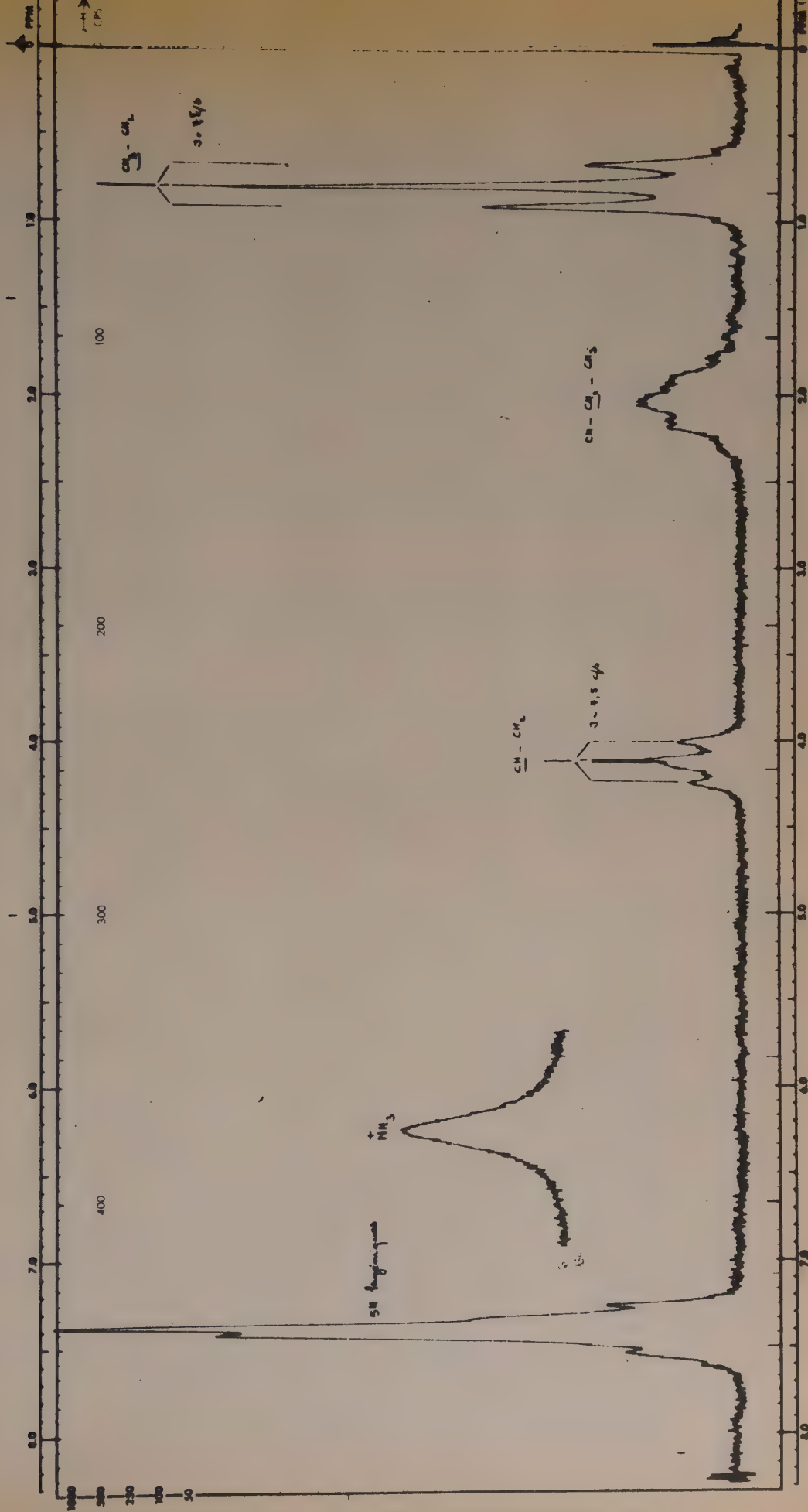


Fig. 5

C O N C L U S I O N S

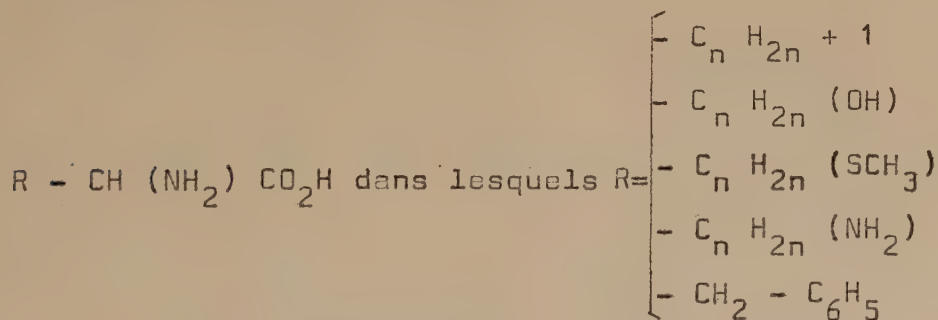
Notre but, en entreprenant ce travail, était de préparer des amines par décarboxylation d'acides aminés.

Nous avons étudié :

- 1) La décarboxylation d' α amino acides dans un milieu inerte.
- 2) La décarboxylation d' α amino acides en présence de cétones, réaction s'effectuant par l'intermédiaire de bases de Schiff.
- 3) L'influence du milieu et de la structure des amino acides sur l'orientation prise par leur décarboxylation.

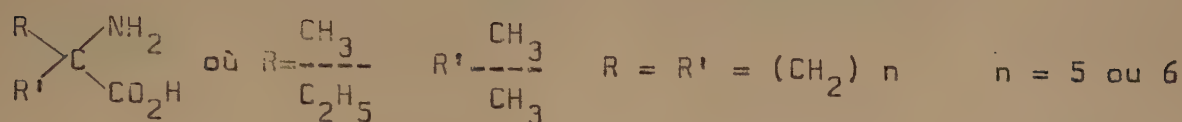
Sur le plan pratique, nous avons mis au point une méthode simple et avantageuse de décarboxylation, qui, faisant appel à une cétone auxiliaire, permet d'obtenir facilement les amines correspondant à un certain nombre d'acides aminés.

Nous avons aussi déterminé les limites d'utilisation de cette méthode, en montrant, notamment, qu'elle s'applique à des amino acides de structure :



ou de structure $R' - \underset{\text{NHR}''}{\text{CH}} - \text{CO}_2\text{H}$ dans lesquels : $R = -\text{C}_n\text{H}_{2n} + 1$
 $R'' = -\text{C}_{n'}\text{H}_{2n'} + 1$

mais non aux acides de structure plus ramifiée :



Pour ces derniers, notre méthode conduit non plus aux amines de même structure carbonée que les acides de départ mais, du fait d'une réaction de transamination, aux amines apparentées à la cétone mise en oeuvre :



Dans le cas des acides qui offrent la structure particulière suivante $\begin{array}{c} \text{R} - \text{C} - \text{CO}_2\text{H} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{C}_6\text{H}_5 \quad \text{NH}_2 \end{array}$ la réaction s'effectue simultanément de l'une et l'autre manière, en fournissant un mélange des deux amines.

Dans la pratique du laboratoire, l'intérêt de ces décarboxylations réside plus dans l'utilisation de la réaction "normale" (qui se fait habituellement avec de bons rendements), que dans celle des réactions se produisant avec transamination. Ces dernières peuvent se compliquer de réactions secondaires et leurs rendements sont médiocres. Elles peuvent néanmoins permettre de préparer des amines dont la structure serait semblable à celle d'une cétone convenablement choisie.

En outre, malgré des mises au point nécessaires, les méthodes de décarboxylation en milieu inerte peuvent être intéressantes du fait que l'amine y est en général obtenue sous forme libre et non sous forme de base de Schiff, comme c'est le cas pour la décarboxylation en présence de cétone. A cet égard, certains hydrocarbures aromatiques, et surtout les polyéthylène glycols peuvent offrir des solutions avantageuses.

Des recherches ultérieures permettraient sans doute d'appliquer la méthode à des produits industriels, tels les hydrolysats protéiniques.

Sur le plan théorique, les résultats de ce travail démontrent nettement que les mécanismes de décarboxylation des amino acides admis jusqu'alors, n'épuisent pas toutes les voies possibles par lesquelles s'effectue cette réaction.

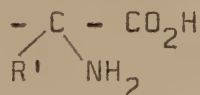
La décarboxylation des acides aminés en l'absence de cétones, au sein d'un hydrocarbure, par exemple, se réalise suivant un processus homolytique. (Réaction radicalaire).

Il est probable qu'en présence de cétones, la décarboxylation se fait :

- soit par formation entre l'acide aminé et la cétone d'une base de Schiff sous forme de sel d'immonium interne : c'est le cas des acides de type :



- soit par un mécanisme cyclique (transfert circulaire) conduisant à une migration de la double liaison du système azométhine, c'est à dire à une transamination ; cas des acides de type :



Ces mécanismes font ressortir l'influence, d'une part du milieu réactionnel, d'autre part de la structure de l'acide amino sur le processus de la décarboxylation.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) SCHWANERT, Ann. der Chemie, 102 224 (1857)
- (2) LIMFRICHT, Ann. der Chemie, 101 297 (1857)
- (3) CURTIUS et LEDERER, Ber., 19 2462 (1886)
- (4) ERLLENMEYER Jr., Ann. der Chemie, 307 70 (1899) - 337 210 (1904)
- (5) MAILLARD, Thèse de Sciences, Paris 1913.
- (6) GRAZIANI, R. Ac. d. Linc., 24 822, 936 (1915).
- (7) ABDERHALDEN, Zeit. Physiol. Chem., 152 125 (1926).
- (8) JOHSON et DASCHAVSKI, J. Biol. Chem., 62 728 (1924-1925).
- (9) WASER, Helv. Chim. Acta, 8 758 (1925)
- (10) HERBST, J. Amer. Chem. Soc., 58 2239 (1936), Adv. in Enzym., 1946 p.76
- (11) LANGENBECK, Zeit. Physiol. Chem., 227 263 (1934)
- (12) SCHÖNBERG et Col., J. Chem. Soc., 1948 176 - Chem. Rev., 50 261 (1952)
- (13) STRECKER, Ann. der Chemie, 123 363 (1862)
- (14) HAMMICK et Col., J. Chem. Soc., 1953 3828 (Mémoire VII)
- (15) INGOLD et Col., J. Chem. Soc., 1926 1477 - 1929 1199
INGOLD, Structure and mechanism in Organic Chemistry, p. 545 et suiv. (1953)
- (16) BADDAR et Col., J. Chem. Soc., 1949 S 163 - 1950 136 - 1954 203, 209 1956 4293 - Nature, 167 1069 (1951)
- (17) SCHENKEL et SCHENKEL-RUDIN, Helv. Chim. Acta, 28 1211 (1945)
31 514 (1948)
- (18) SNELL, J. Amer. Chem. Soc., 67 194 (1945)
- (19) WERLE, Bioch. Zeit., 319 305 (1949)
- (20) OLIVARD, J. Biol. Chem., 199 669 (1952).
- (21) METZLER, J. Amer. Chem. Soc., 74 979 (1952), 75 2786 (1953),
76 639 (1954)
- (22) DOSE, Ber., 90 1251 (1951) - Nature 4562 734 - (1957)
- (23) KANAO et SHINOZUKA, J. Pharm. Soc. Jap., 67 218 (1947)
KANAO, ibid., 67 243 (1947). Brevets Japonais 83.118, 107864 111775.
- (24) HARTMANN et SEIBERTH, Helv. Chim. Acta, 15 1390 (1932)

- (25) B.R. BROWN, Quat. Rev., London, 5 131 (1951)
- (26) B.R. BROWN et HAMMICK, J. Chem. Soc., 1949 173 et 659.
- (27) ASHWORTH, DAFFERN et HAMMICK, J. Chem. Soc., 1939 809.
- (28) B.R. BROWN, HAMMICK, et SCHOLEFIELD, J. Chem. Soc., 1950 778
- (29) B.R. BROWN, ELLIOTT et HAMMICK, J. Chem. Soc., 1951 1384/
- (30) WESTHEIMER et JONES, J. Amer. Chem. Soc., 63 3283 (1941)
- (31) PEDERSEN, J. Amer. Chem. Soc., 60 595 (1938), 58 240 (1936)
- (32) WITTIG, Ann. der Chemie, 555 133, 557 193 (1944) Angew Chem. 63 15 (1951), 66 10 (1954).
- (33) H.C. BROWN, BREWSTER et SHESHTER, J. Amer. Chem. Soc., 76 467 (1954)
- (34) WIBAUT, Rec. Trav. Chim. Pays Bas, 73 1030 (1954)
- (35) GRIEGEE, Ber., 77 22 (1944) - HOCK et SUSEMIHL, Ber., 66 61 (1933)
- (36) ORGANIC SYNTHESSES, vol. 11 p.4 (1931) et vol. 24 p.9 (1944)
- (37) BADDAR, J. Chem. Soc., 1954 205 et 1956 4292.
- (38) COOK et COX, J. Chem., 1949 2334.
- (39) BOWMAN, J. Chem. Soc., 1950 1343
- (40) ORGANIC SYNTHESSES, vol. 5 p. 37 (1925)
- (41) ORGANIC SYNTHESSES, vol. 34 p. 19 et 24 (1934)
- (42) MASTAGLI, LAMBERT et HIRIGOYEN, C.R. Acad. Sc., 248 1830 (1959)
- (43) ORGANIC SYNTHESSES, vol. 15 p.77 et 64 (1935) ; vol.29 p.94 (1940)
- (44) HUBACHER, Anal. Chem., 21 945 (1949)
- (45) HAYASHI, Bul. Inst.Phys.Chim.Res. (Tokyo), 11 133 (1932)
- (46) WRIGHT et MOORE, J. Am. Chem.Soc., 70 3865 (1948).
- (47) VAN LEEUWEN, et WIBAUT, Rec. Trav. Chim.Pays Bas, 77 17 (1958)

TABLE DES MATIERES

<u>INTRODUCTION</u>	-		2
<u>RESULTATS</u>	-	A. - <u>Etude préliminaire : la décarboxylation des acides aminés par effet thermique et catalytique</u>	
	I	Décarboxylation de la leucine en présence d'un hydrocarbure	11
	II	Autres milieux réactionnels	14
	III	Décarboxylation de la leucine en milieu inerte et en présence de cétones	14
	-	B. - <u>Décarboxylation des amino acides en présence de cétones</u>	
	1	Etude du comportement d'un amino acide en présence de différentes cétones	
	1.1.	Etude de la leucine	16
	1.2.	Relations stoechiométriques entre acide aminé et cétones	18
	1.3.	Etude de l'isovaline	19
	1.4.	Etude de l' α phénylalanine	21
	1.5.	Etude de l'acide amino cyclohexane carboxylique	22
	2	Influence de la structure des acides aminés sur leur décarboxylation dans l'acétophénone	24
	2.1.	Acides aliphatiques à fonction amine primaire	25
	2.2.	Acides N substitués	27
	2.3.	Acides comportant un groupe phényle en α ou β du NH_2	28
	2.4.	Acides hétérocycliques	29
	2.5.	Acides cyclaniques	29

3	Décarboxylation d'acides α aminés aliphatiques en présence d'un aldéhyde aromatique	32
---	--	----

<u>PARTIE THEORIQUE</u> -		39
---------------------------	--	----

<u>PARTIE EXPERIMENTALE</u> - Chapitre I	-Matières premières	49
--	---------------------	----

Chapitre II	-Appareillage	55
-------------	---------------	----

Chapitre III	Décarboxylation des acides aminés en présence de cétones	65
--------------	--	----

1.	décarboxylation de la leucine dans différentes cétones	67
----	---	----

2.	décarboxylation dans différentes cétones de divers acides aminés	72
----	---	----

3.	décarboxylation dans l'acétophénone de divers acides aminés	75
----	---	----

3.1.	acides aliphatiques	76
------	---------------------	----

3.2.	acides N substitués	78
------	---------------------	----

3.3.	acides à groupe phényl en α ou β	79
------	--	----

3.4.	acides hétérocycliques	79
------	------------------------	----

3.5.	acides à cycles saturés	80
------	-------------------------	----

4.	décarboxylation des acides aminés en présence d'anisaldéhyde	80
----	---	----

Annexe I	- Détermination d'un mélange de chlorhydrates d'amine par spectrométrie RMN	82
----------	---	----

<u>CONCLUSION</u> -		86
---------------------	--	----

<u>BIBLIOGRAPHIE</u> -		89
------------------------	--	----

DEUXIEME THESE

=====

PROPOSITIONS DONNEES PAR LA FACULTE

TRAVAUX RECENTS DANS LE DOMAINE DES ELEMENTS TRANSURANIENS

Vu et approuvé,
CLERMONT-FERRAND, le 22 SEPTEMBRE 1962
Le Doyen de la Faculté des Sciences,

P. REMY

Vu et permis d'imprimer,
CLERMONT-FERRAND, le 26 SEPTEMBRE 1962

Le Recteur de l'Académie de Clermont,

E. LAPALUS

